Arzneimittelsynthesen in der β-Aminobuttersäurereihe

Versuche zur Herstellung „doppelt ringoffener Cocaine" mit sympathicomimetischer Wirkung

Hermann Vogel

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0011

Arzneimittelsynthesen in der β-Aminobuttersäurereihe

Versuche zur Herstellung "doppelt ringoffener Cocaine" mit sympathicomimetischer Wirkung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Ludwig-Maximilians-Universität

München

vorgelegt

von

Hermann Vogel

aus

München

1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Berichterstatter: 1. Privatdozent Dr. H. Schönenberger
2. Prof. Dr. E. Bamann

Tag der mündlichen Prüfung: 14. NOV. 1962

Satz und Druck: Steinbauer u. Rau, München 2

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von März 1959 bis November 1961 am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität München durchgeführt.

Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von Herrn Privatdozenten Dr. H. SCHÖNENBERGER, dem ich für die wissenschaftliche Anleitung und unermüdliche Betreuung zu grossem Dank verpflichtet bin.

Ergebensten Dank schulde ich ferner Herrn Professor Dr. E. BAMANN, Direktor des Institutes für Pharmazie und Lebensmittelchemie, für die grosszügige Förderung meiner Arbeit und für das jederzeit bekundete persönliche Interesse und Wohlwollen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. H. THIES für die stets gezeigte freundliche Anteilnahme und Förderung meiner Arbeit.

An dieser Stelle sei mir gestattet, Herrn Professor Dr. K. ZIPF, Direktor des Institutes für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München für die grosse Förderung und Anteilnahme zu danken, die er mir während der pharmakologischen Prüfungen in seinem Institut entgegengebracht hat.

Inhaltsübersicht

Seite

A. Einleitung 1

B. Betrachtungen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung unter besonderer Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse der Cocaine und "ringoffenen Cocaine" 2

C. Grundlagen der Synthesen 29

I. Synthese von β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern aus Acetessigsäureestern 32

1. Herstellung der β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester 32

2. Hydrierung der β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester 36

II. Synthese von β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern aus Crotonsäureestern 39

III. Synthese von β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureestern . . . 43

1. Herstellung durch Acylierung von β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern 43

2. Herstellung aus β-Monoalkylaminobuttersäureestern und Acyloxyalkylhalogeniden 45

IV. Synthesen von Aminoalkoholen durch Reduktion mit Lithium-Aluminiumhydrid 47

D. Angaben zur Durchführung der Synthesen 51

I. β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester aus Acetessigsäureestern 51

II. Hydrierung der β-Aminocrotonsäureester 53

III. β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester aus Crotonsäureestern 54

IV. Acylierung von β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern . . 58

V. β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureester durch Umsetzung von β-Monoalkylaminobuttersäureestern und Acyloxyalkylhalogeniden 60

VI. Herstellung von Acyloxyalkylhalogeniden 62

VII. Herstellung von Aminoalkoholen durch Reduktion mit Lithium-Aluminiumhydrid 64

Seite

E. Pharmakologischer Bericht 66

F. Zusammenfassung 70

G. Literaturverzeichnis 72

A. Einleitung

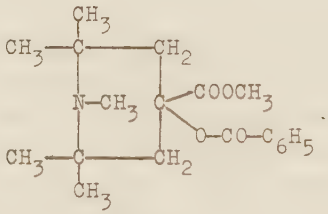
Versuche, die sich mit der Herstellung cocainähnlicher Verbindungen beschäftigen, gehen bis in die Zeit der Strukturaufklärung und Synthese des Cocains zurück. Ihrer chemischen Struktur nach sind diese Verbindungen zumeist Abkömmlinge des Piperidins, die neben Methylgruppen eine Benzoesäureestergruppe besitzen. Man hat für diese Verbindungen die Bezeichnung "ringoffene Cocaine" geprägt, da einer dieser Vertreter, der 1.2.6-Trimethyl-4-benzoxy-piperidin-2-carbonsäuremethylester (C.MANNICH (50)) einem Cocain entspricht, bei dem der Pyrrolidinring in Position 6-7 des Ecgoningerüstes geöffnet ist. Derartige monozyklische Verbindungen zeigen gute lokalanaesthetische Eigenschaften und fanden aus diesem Grund Eingang in die Therapie (Eucaine). Im Vergleich zum natürlichen Cocain fehlt diesen Stoffen jedoch in allen Fällen die gefässverengende Wirkung.

Dem Cocain und Norcocain völlig entsprechende, doppelt ringoffene Verbindungen, d.h. Verbindungen, die sowohl im Pyrrolidin- wie im Piperidinring geöffnet sind, also aliphatische Natur besitzen, sind noch nicht bekannt. Der N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester bzw. dessen N-Methyl-Derivat stellt ein in Position 2-3 und 6-7 des Ecgoningerüstes geöffnetes Norcocain bzw. Cocain dar. Derartige β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureester und deren Vorstufen, β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester, sind in der Literatur noch nicht erwähnt. Im Rahmen dieser Arbeit wird die Synthese einer Reihe dieser Verbindungen beschrieben. Es wurde festgestellt, dass sich vornehmlich zwei Verfahren zu ihrer Herstellung eignen; man kann zu den β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern durch Anlagerung von Aminoalkoholen an Acetessigsäureester und anschliessende katalytische Hydrierung oder durch Anlagerung der Aminoalkohole an Crotonsäureester gelangen.

Wie die Piperidinderivate, so zeigen auch das doppelt ringoffene Cocain und Norcocain eine gute lokalanaesthetische Wirkung. Ein gefässverengender Effekt fehlt jedoch auch diesen Verbindungen. Durch Abwandlung des doppelt ringoffenen Norcocains konnten Produkte erhalten werden, die sympathicomimetische Eigenschaften aufweisen. Derartige Eigenschaften zeigen der β-tert.-Butylaminobuttersäuremethylester sowie das durch Reduktion dieses Esters mittels Lithium-Aluminiumhydrid gewonnene tert.-Butyl-γ-hydroxy-sek.-butylamin.

B. Betrachtungen über die Zusammenhänge zwischen Konstitution und Wirkung unter besonderer Berücksichtigung der sterischen Verhältnisse der Cocaine und "ringoffenen Cocaine"

Die Molekülstruktur des Cocains diente zahlreichen Forschern als Ausgangspunkt und Musterbeispiel für ihre Studien über die Zusammenhänge, die zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung bestehen. Eine der ersten Erkenntnisse war, dass durch Verseifung der Methylestergruppierung zur freien Carbonsäure die Wirkung des Cocainmoleküls auf die Nerven verloren geht und dabei auch seine Giftigkeit abnimmt. Fehlt jedoch die ganze Carbonsäuregruppierung, so bleibt die gute lokalanaesthetische Wirkung erhalten, wie der Pseudotropinbenzoesäureester zeigt. Das Fehlen der Benzoylgruppe führt in allen Fällen zum Verlust der lokalanaesthetischen Eigenschaften. Das nach Entfernung des Methoxylrestes und der Benzoylgruppe verbleibende Ecgonin zeigt keine ausgeprägten pharmakologischen Wirkungen. Synthetische Produkte mit cocainähnlicher Struktur, wie z.B. das von G.MERLING (53) hergestellte Eucain, besitzen gute lokalanaesthetische Eigenschaften, doch brachte



Eucain

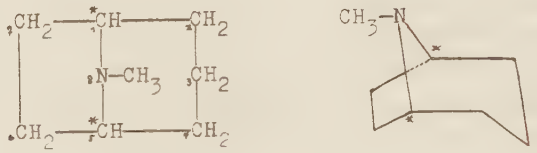
die Synthese von Stoffen mit sehr guter anaesthetischer Wirkung, wie z.B. des Novocains, die Erkenntnis, dass eine ringförmige oder sonst ecgoninähnliche Struktur nicht notwendig ist, sondern dass das "Anaesthesierungsgesetz" für das Zustandekommen einer lokalanaesthetischen Wirkung lediglich eine Benzoesäureestergruppierung und ein basisches Zentrum fordert.

Pharmakologie des Cocains

Das Alkaloid Cocain ist nicht nur ein Lokalanaestheticum, sondern es zeigt daneben auch gefässverengende Eigenschaften, die sich wiederum bei seiner Anwendung als Anaestheticum vorteilhaft auswirken. Diese gefässverengenden Eigenschaften führen zu einer Herabsetzung der Blutungstendenz des Gewebes, zum Abschwellen entzündeter Schleimhäute und lassen das Cocain bevorzugt als Anaestheticum des Nasen- Rachenraumes Verwendung finden. Die resorptive Wirkung des Cocains äussert sich ebenfalls durch Gefässkontraktionen und als Folge davon durch Blutdrucksteigerung. Diese Wirkungen entsprechen den nach Sympaticusreizung oder Adrenalinverabreichung auftretenden Erscheinungen. In der Tat hat sich gezeigt, dass Adrenalin und Cocain Synergisten sind und sich gegenseitig sensibilisieren. Die sympathicomimetische Wirkung des Cocains äussert sich auch am Auge, indem die Pupille durch Beeinflussung des Musculus dilatator pupillae maximal erweitert wird und die Gefässe gleichzeitig kontrahiert werden. Neben diesen günstigen Eigenschaften des Cocains stehen erhebliche Giftwirkungen und die suchterregende Eigenschaft, die die Anwendung dieses Stoffes in der Praxis sehr einschränken; auch ist die Wirkung des Cocains auf die einzelnen Menschen sehr verschieden, so dass sich toxische oder letale Dosen schwer angeben lassen (61). Leichte Vergiftungen, die sich durch Augenflimmern, erhöhten Puls und psychische Exaltation äussern, können schon durch Pinselung von Schleimhäuten auftreten. Stärkere Vergiftungen zeigen sich durch anfängliche Erregungszustände, gefolgt von Lähmungserscheinungen. Der Tod tritt meist durch Respirationslähmung ein. Grosse Dosen können augenblicklich Kollaps und Tod bewirken. Die neben der lokalanaesthetischen Wirkung dem Cocain anhaftenden gefässverengenden und mydriatischen Eigenschaften rühren teilweise vom Grundgerüst des Cocains, dem Tropin, her. Dieses und alle Tropinabkömmlinge, wie das Cocain und auch dessen Isomere, weisen quantitativ sehr verschiedene Wirkung und Toxizität auf, was, wie sich gezeigt hat, durch die unterschiedliche sterische Stellung der funktionellen Gruppen dieser Moleküle bedingt ist.

Stereochemie des Cocains

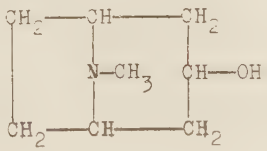
Grundgerüst des Cocainmoleküls ist das Tropan, ein kondensierter Piperidin-Pyrrolidinring. Die Kohlenstoffatome 1 und 5 sind asymmetrisch, das



Tropan

Molekül zeigt aber keine optische Aktivität, da sie als Folge ihrer Lage in diesem bizyklischen System stets entgegengesetzt gleich konfiguriert sind und sich zur Mesoform kompensieren (F.KLAGES (38)).

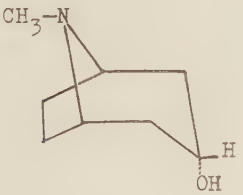
Das am Kohlenstoffatom 3 hydroxylierte Tropan wird als Tropin bezeichnet. Durch die eingeführte Hydroxylgruppe erhält das Molekül ein sogenanntes pseudoasymmetrisches C-Atom, welches die Ursache für das Auftreten zweier diastereomerer, optisch inaktiver Verbindungen (Tropin und Pseudotropin) ist.



Tropin

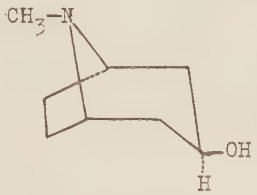
Im Falle des Tropins befindet sich die Hydroxylgruppe in α-(=trans-)Stellung zum Stickstoff, während im Pseudotropin beide Gruppierungen cis-(=β) gelagert sind. Beide Formen sind Bestandteile von Naturstoffen. Durch Behandeln mit Alkali kann Tropin irreversibel in das stabilere Pseudotropin umgelagert werden. In welcher Stellung zum Stickstoff sich die Hydroxylgruppe im Tropin und im Pseudotropin befindet, wurde von G.FODOR und K.NADOR (23, 24) und unabhängig von diesen von A.NICKON und L.F.FIESER (58) geklärt. Als Beweis diente die Acylwanderung vom Sauerstoff zum

Stickstoff und umgekehrt bei den entsprechenden Nor-Derivaten. Sie ist nur bei cis-Stellung beider Gruppen möglich und gelang daher nur beim Pseudotropin. Die Bezeichnung für Tropin ist 3α-Oxytropan, für Pseudotropin 3β-Oxytropan.



Tropin

3α-Oxytropan
3α-Tropanol
Tropan-3-trans-ol



Pseudotropin

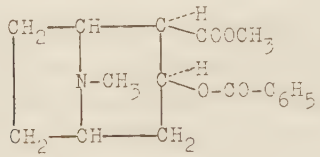
3β-Oxytropan
3β-Tropanol
Tropan-3-cis-ol

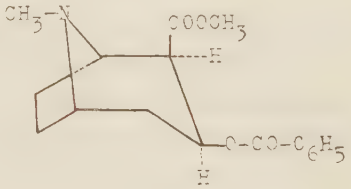
Die nach Spaltung der Methylestergruppierung und des Benzoesäureesters vom Cocain verbleibende Base Ecgonin ist eine Tropin-2-carbonsäure. Bekannt sind Carbonsäuren von Tropin und Pseudotropin, deren Carboxylgruppe α- oder β-ständig zum Stickstoff angeordnet ist. Durch den Einbau der Carboxylgruppe wird die Symmetrie des Tropinmoleküls aufgehoben. Die Kohlenstoffatome 1 und 5 kompensieren sich daher nicht mehr zu einer Mesoform und das Carbinol-Kohlenstoffatom 3 wird asymmetrisch. Ferner wird durch den Einbau der Carboxylgruppe ein viertes Asymmetriezentrum bedingt. Als Folge davon sind 16 stereoisomere Formen zu erwarten, die sich jedoch auf 8 reduzieren, da die beiden Ringatome 1 und 5 gleichzeitig nur eine entgegengesetzte Konfiguration annehmen können. Diese 8 optisch aktiven Ecgonine bilden 4 diastereomere Antipodenpaare, die heute alle bekannt sind.

Da eine vollständige Zusammenfassung der wichtigsten Daten der Ecgonine, deren Methylester sowie der Cocaine, die bis in die neueste Zeit heraufreicht, in der Literatur fehlt, sei an dieser Stelle eine tabellarische Zusammenfassung gegeben (siehe Tabelle 1, Seite 22).

Analog der Umwandlung von Tropin in Pseudotropin kann man auch Ecgonin unter Einwirkung von Alkali irreversibel in eine stabile Form, das Pseudoecgonin, umlagern. R.WILLSTÄTTER (79, 80) hatte für diese Umlagerung

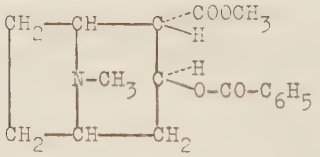
eine C-3-Epimerisation angenommen, so dass nach seiner Meinung das Ecgonin dem Tropin, das Pseudoecgonin dem Pseudotropin entspricht. Ein Beweis für diese Annahme lag aber nicht vor. St.P.FINDLAY (14, 15) konnte, durch N→O-Acylwanderung an den entsprechenden Nor-Derivaten endgültig beweisen, dass sowohl beim Pseudoecgonin als auch beim Ecgonin die Hydroxylgruppe in β-Stellung zum Stickstoff gelagert ist, so dass also Pseudoecgonin und Ecgonin der Pseudotropinreihe angehören. Durch Curtius-Abbau der Carboxylgruppe des Ecgonins und Pseudoecgonins zum entsprechenden Amin und im Anschluss daran ausgeführte N→O-Acylwanderungsversuche hatten G.FODOR u. Ö.KOVACS (19, 20) schon vorher gezeigt, dass eine Acylwanderung lediglich beim Ecgonin durchführbar ist. Damit war die cis-Ständigkeit der beiden Gruppen festgestellt. Mit diesen Versuchen war die Ecgonin- und damit auch die Cocainstruktur endgültig ermittelt: Das linksdrehende Blättercocain ist das 2β-Carbomethoxy-3β-benzoxytropan.

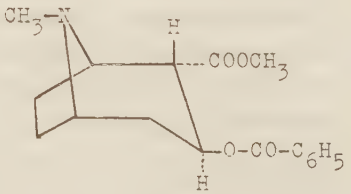




(-)Cocain

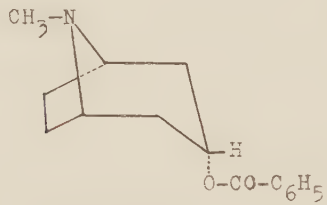
Das ebenfalls in den Blättern vorkommende natürliche Rechtskokain, das von R.WILLSTÄTTER (80) auf synthetischem Wege gewonnene sogenannte Psikain, ist das C_2-Epimere des Cocains: 2α-Carbomethoxy-3β-benzoxytropan.



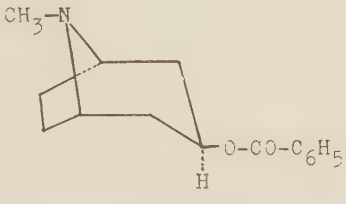


(+)Psikain

Die verschiedenen Stellungen der funktionellen Gruppen bedingen, wie erwähnt, Unterschiede in der pharmakologischen Wirkung. Teilweise verhalten sich derartige Epimere als Antagonisten. Dieses Verhalten zeigen auch schon die 3-Oxytropane (32). Das Tropin senkt den Blutdruck, Pseudotropin wirkt blutdrucksteigernd. Eine mydriatische Wirkung besitzen lediglich die Ester des Tropins. Die lokalanaesthetische Wirkung wird bei den C_3-Epimeren nur in quantitativer Weise beeinflusst. Der Benzoesäureester des Tropins hat nur schwache, der des Pseudotropins - das auch in der Natur vorkommende Tropacocain - sehr gute lokalanaesthetische Eigenschaften (28).



Benzoyltropin



Benzoylpseudotropin
Tropacocain

Diese Wirkungsspezifitäten zeigen sich auch bei den entsprechenden Cocainstrukturen. Sämtliche in der Natur vorkommenden Cocaine sind Abkömmlinge des Ecgonins und Pseudoecgonins, haben also Pseudotropinstruktur. Sie sind alle gute Leitungsanaesthetica.

Als Oberflächenanaestheticum ist das natürliche Blättercocain allen anderen Isomeren überlegen. Zur Anwendung am Auge und zur Schleimhautbehandlung ist es daher am geeignetsten. Das (+)Pseudococain steht dem (-)Cocain in seiner Wirkung nicht viel nach. R.GOTTLIEB (28) stellte eine etwas kürzere Wirkungsdauer fest. Schwächer und flüchtiger wirkt auch der Antipode des Blättercocains, das (+)Cocain. Nach der oberflächenanaesthetischen Wirkungsstärke geordnet ergibt sich folgende Reihe:

(-)Cocain > (+)Pseudococain > (+)Cocain > (-)Pseudococain

Bei direkter Einwirkung auf den Nerven zeigt nach R.GOTTLIEB (28) das (+)Pseudococain die grösste Wirksamkeit. Es besitzt das gleiche gute Eindringungsvermögen wie das (-)Cocain. Es ist doppelt so stark wirksam wie das Blättercocain. Bei gleichen Konzentrationen der beiden Isomeren wird mit dem (+)Pseudococain eine schneller eintretende und länger anhaltende

Wirkung erzielt. Das Blättercocain und sein optischer Antipode (+)Cocain zeigen als Leitungsanaesthetica fast die gleiche Wirksamkeit. Dagegen ist der Antipode des (+)Pseudococains, das (-)Pseudococain viermal schwächer wirksam als dieses.
Die entsprechende Reihenfolge für die leitungsanaesthetische Wirksamkeit sieht also folgendermassen aus:

(+)Pseudococain > (-)Cocain > (+)Cocain > (-)Pseudococain

Bei intravenöser Zuführung zeigen die Cocainisomeren keine wesentlichen Unterschiede in ihrer Giftigkeit (29). Subcutan injiziert besitzt das Blättercocain die grösste Giftigkeit. Durch eine Dosis von 30 mg/kg wird bei der Katze meist der Tod verursacht. Bei dieser Dosis zeigen sich beim (+)Pseudococain erst die Anfangserscheinungen einer Cocainvergiftung. Der Antipode des Blättercocains, das (+)Cocain, ist bei subcutaner Zuführung 5-10mal weniger giftig als dieses. Der Antipode des (+)Pseudococains, das (-)Pseudococain, besitzt eine doppelt so grosse Giftigkeit. Nach ihrer Giftigkeit geordnet ergibt sich folgende Reihe:

(-)Cocain > (-)Pseudococain > (+)Pseudococain > (+)Cocain

Die gefässverengende Eigenschaft besitzt das (-)Cocain allein, das rechtsdrehende Psicain erweitert eher die Gefässe (30). Es verstärkt aber, wie das Blättercocain, die Adrenalinwirkung.

Eine mydriatische Wirkung, wie sie die Ester des Tropins zeigen, weisen die Ecgonine und Cocaine als Ester des Pseudotropins nicht auf. Die pupillenerweiternde Eigenschaft scheint damit eine Funktion der 3α-Oxytropan-Konfiguration zu sein. Die einzige Ausnahme dieser Regel bildet das Blättercocain selbst. Die Wirkung auf die Pupille beruht aber bei den 3α-Oxytropanestern auf einer Lähmung des Parasympathicus, während die entsprechenden Effekte beim Blättercocain durch dessen sympathicomimetische Eigenschaft verursacht werden. Im Gegensatz zu den natürlich vorkommenden Cocainen der Pseudotropinreihe ist über die physiologische Wirkung der synthetisch gewonnenen Cocaine der Tropinreihe nur wenig bekannt. H.WICK (74) hat festgestellt, dass das von K.ZEILE und W.SCHULZ (83) hergestellte 3.Cocainisomere lokalanaesthetisch unwirksam ist.

Dieses Ergebnis stimmt mit der für die Pseudotropinreihe gefundenen Gesetzmässigkeit überein, dass die 3β-Stellung für eine lokalanaesthetische Wirkung bevorzugt ist. Über das von St.P.FINDLAY (16, 17) synthetisierte 4.Cocainisomere liegen noch keine pharmakologischen Untersuchungen vor.

Nach R.GOTTLIEB (28) beruht der Unterschied in der Giftwirkung zwischen dem Blättercocain und dem (+)Pseudococain nicht auf der schwereren Wasserlöslichkeit der Pseudoverbindung +), die sich in einer langsameren Resorption äussern könnte. Gegen diese Annahme sprechen die geringe Giftigkeit des (+)Cocains sowie die Beobachtung, dass die bei Injektion von (+)Pseudococain auftretenden Anfangserscheinungen einer Vergiftung, wie Speichelfluss etc., genau so schnell einsetzen wie die bei Injektion der gleichen Menge (-)-Cocain eintretende tödliche Vergiftung. Die geringere Giftigkeit der beiden rechtsdrehenden Antipoden lässt auf eine beschleunigte Entgiftung im Organismus schliessen. Eine Entgiftung erfolgt auf fermentativem Wege durch Abbau oder durch Paarung mit anderen körpereigenen Stoffen. Die raschere Entgiftung der rechtsdrehenden Isomeren kann auf deren besseres chemisches Reaktionsvermögen mit diesen Körperstoffen zurückgeführt werden. So ist nach subcutaner Injektion selbst hoher Dosen (+)Cocain (Katze 200 mg/kg) kein Cocain im Harn nachweisbar, dagegen wird immer ein Teil des injizierten (-)Cocains im Harn wiedergefunden (29).

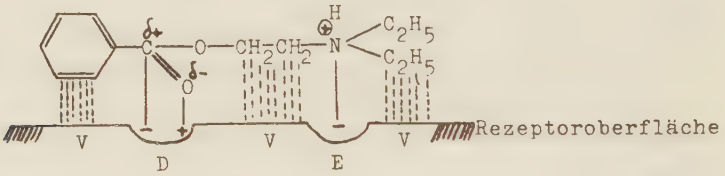
Für die verschiedene Wirkung der einzelnen Isomeren ist der unterschiedliche räumliche Bau verantwortlich, der einerseits verschiedene physikalische Eigenschaften bedingt und andererseits auf die stereospezifische Kontaktaufnahme Einfluss nimmt. R.GOTTLIEB (28) hat einen Zusammenhang zwischen dem Anaesthesierungsvermögen der Isomeren und deren relativer Öl- und Wasserlöslichkeit festgestellt. Das Ergebnis dieser Untersuchungen war eine ausgesprochene Parallelität von relativer Fettlöslichkeit und anaesthetischer Wirkung. Grundsätzlich scheint die grössere anaesthetische Kraft dem Molekül des (+)Pseudococains innezuwohnen. Die Tatsache, dass es als Oberflächenanaestheticum dem Blättercocain nachsteht, beruht, wie Versuche bei gleichzeitiger Injektion von (+)Pseudococain und Adrenalin

---

+) Die Wasserlöslichkeit der beiden Cocainhydrochloride beträgt ca. 50%, die der beiden Pseudococainhydrochloride dagegen nur 7%.

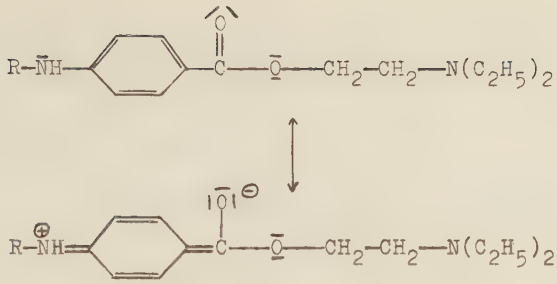
gezeigt haben, auf dem schnelleren Abtransport des (+)Pseudococains im Gewebe, da ihm gefässkonstriktorische Eigenschaften ermangeln. Die Überlegenheit der Pseudoecgoninverbindung kann aber nicht allein auf der 2α-3β-Stellung der funktionellen Gruppen beruhen, da der Antipode (-)Pseudococain mit der 4α-3β-Stellung der funktionellen Gruppen wesentlich geringeres Anaesthesierungsvermögen besitzt.

Zur Erklärung der unterschiedlichen lokalanaesthetischen Wirksamkeit bzw. des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins einer gefässverengenden Eigenschaft bei den Tropin- und Cocainisomeren sei hier folgende Theorie angeführt. Nach J.BÜCHI (5) kann man das Zustandekommen der lokalanaesthetischen Wirkung im Falle des Benzoesäuredialkylaminoaethanolesters durch Kontaktaufnahme der einzelnen Atomgruppen des Moleküls mit einer Rezeptoroberfläche erklären.

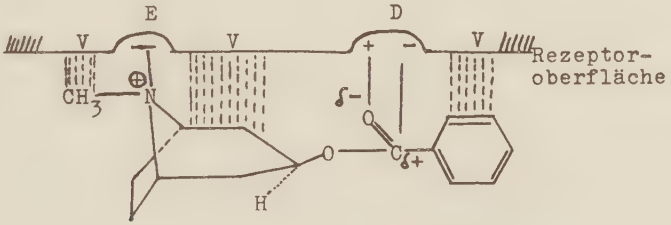


J.Büchi: Hypothese einer Wirkstoff-Rezeptorbindung.
V=Van der Waals'sche Bindungskräfte,
D=Dipol-Dipol-Bindungen,
E=Elektrostatische Bindungen.

Die Bindungen zur Rezeptoroberfläche erfolgen durch den kationischen Stickstoff und eine negativierte Sauerstoffgruppierung mittels elektrostatischer und Dipol-Dipol-Bindungen. Diese Theorie wurde gestützt durch Versuche, die zeigten, dass die lokalanaesthetische Wirkung sich erheblich steigern lässt, wenn man die Ausbildung der mesomeren Grenzstruktur an der Carbonylgruppe durch den Einbau einer Amino- oder Alkoxylgruppe in den Kern in p-Stellung zu ihr fördert (48).

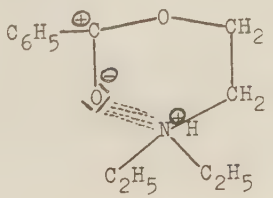


Derartige Kontaktaufnahmen mit einer Rezeptoroberfläche sind bei allen Molekülen, bei denen die Atomgruppen untereinander frei drehbar sind, möglich. Übertragen auf die Tropin- und Pseudotropinkonfiguration zeigt sich, dass nur beim Pseudotropin eine gleichzeitige Kontaktaufnahme der Benzoyloxy- und der Stickstoffgruppe möglich ist:

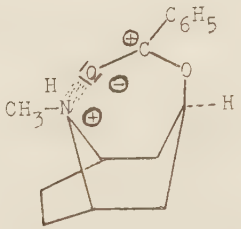


Sieht man von der Wirkungstheorie von BÜCHI ab, dann kann man als Voraussetzung einer guten lokalanaesthetischen Wirkung eine Wechselbeziehung zwischen Estergruppierung und Ammoniumstickstoff annehmen. Eine solche Wechselbeziehung kommt durch die Ausbildung mesomerer Grenzstrukturen am Sauerstoff zustande.

Diese Wechselbeziehung zwischen Benzoyloxygruppe und dem positiv geladenen Stickstoff ist bei allen Molekülen möglich, bei denen die Atomgruppen im Molekül frei drehbar sind.



Übertragen auf die Tropin- und Pseudotropinkonfiguration zeigt sich auch hier, dass derartige Wechselbeziehungen nur beim Pseudotropin möglich sind.

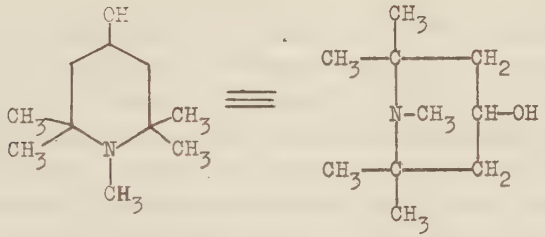


Infolge einer solchen Wechselbeziehung ist auch das von R.GOTTLIEB (28) festgestellte unterschiedliche Verteilungsverhalten zwischen Öl und Wasser der verschiedenen stereoisomeren Formen denkbar.

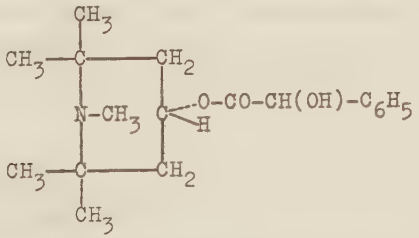
Die dritte funktionelle Gruppe im Molekül, die Carbomethoxygruppe, wird naturgemäss auch die Wirkstoff-Rezeptorverhältnisse beeinflussen. Wenn man dieselben Überlegungen zugrunde legt, so ist eine gleichzeitige Kontaktaufnahme aller drei funktionellen Gruppen bei (+)Cocain und (-)Cocain möglich, bei deren Isomeren der Pseudoecgoninreihe jedoch nicht. Die allein dem Blättercocain innewohnende sympathicomimetrische Wirkung kann also auf gleichzeitigen Reaktionen aller drei Gruppen mit einer Rezeptoroberfläche oder einem Rezeptorsubstrat und auch gleichzeitigen Beeinflussungen der drei Gruppen untereinander beruhen. Unterschiede zwischen dem Blättercocain und dessen optischem Antipoden (+)Cocain (eingehende pharmakologische Untersuchungen liegen über das (+)Cocain nicht vor) müssen aber wieder auf einem unterschiedlichen chemischen Verhalten mit dem Rezeptorsubstrat beruhen. Werden die Erkenntnisse, die bei der Strukturaufklärung und pharmakologischen Prüfung der Cocainisomeren erzielt wurden, zusammengefasst, so kann über die Bedeutung der Stellung der Carbomethoxygruppe gesagt werden: Die lokalanaesthetische Wirkung wird durch deren verschiedene Lagerung wenig beeinflusst, scheint aber bei den Pseudoecgoninverbindungen, also der α-Stellung, etwas begünstigt zu sein. Die Toxizität wird durch die Stellungsisomerie nicht wesentlich beeinflusst. Die Wirkung auf die Gefässe, den Blutdruck und die Pupille ist auf die β-Stellung der Carbomethoxygruppe beschränkt.

Diese Feststellungen stimmen auch mit der Erfahrung überein, dass die im Laufe der Zeit auf synthetischem Weg gewonnenen cocainähnlichen Stoffe und Abwandlungsprodukte immer gute, zum Teil sehr gute lokalanaesthetische Eigenschaften aufwiesen, dass aber andere, etwa die wertvolle gefässverengende Cocainwirkung, fehlten.

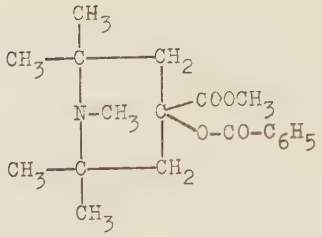
Die erste in diesem Zusammenhang synthetisierte ringoffene cocainähnliche Verbindung war das Eucain. Diesem liegt das N-Methyl-triacetonalkamin zugrunde:



Der Mandelsäureester dieser Verbindung wurde von

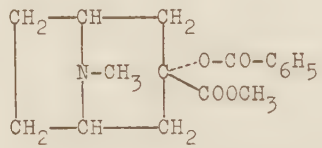


E.FISCHER (18) hergestellt und als mydriatisch wirksam beschrieben. Dieser Befund spricht für eine Tropinstruktur, also eine α-Stellung der Hydroxylgruppe zum Stickstoff bei dieser Verbindung.
Das Eucain ist der benzoylierte N-Methyl-triacetonalkamin-carbonsäureester. Derartige Stoffe wurden von G.MERLING (53) synthetisiert und von C.VINCI (73) pharmakologisch geprüft. Aus ihren Untersuchungen ging die Methyl-Benzoylverbindung als die wirksamste hervor und wurde unter dem Namen Eucain in die Therapie eingeführt. Die lokalanaesthetische Wirkung des Eucains ist ebenso stark wie die des Blättercocains, es fehlen jedoch



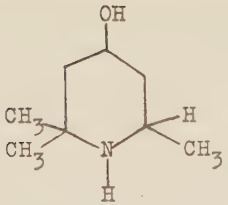
Eucain

dessen Blutdruck- und Gefässwirkungen. Eucain hebt im Gegensatz zu Cocain durch Adrenalin verursachte Gefässverengungen auf (62). Es ist nur halb so giftig wie das Blättercocain, zeigt aber auf den Schleimhäuten Reizerscheinungen. Im Gegensatz zum Eucain besitzt das von R.WILLSTÄTTER (75) synthetisierte α-Cocain keinerlei, auch keine lokalanaesthetische Wirkung. Das α-Cocain unterscheidet sich vom gewöhnlichen Cocain dadurch, dass die Benzoxy- und Carbomethoxygruppe am C_3-Kohlenstoffatom substituiert sind. Den Unterschied hinsichtlich der lokalanaesthetischen Wirkung zwischen dem Eucain und dem α-Cocain kann man sich nur dadurch erklären, dass die Benzoxygruppe beim Eucain β-ständig, also in Art der Pseudotropinstruktur, beim α-Cocain dagegen α-ständig, entsprechend der Tropinstruktur, angeordnet ist. Untersuchungen über den räumlichen Bau der beiden Verbindungen liegen nicht vor.

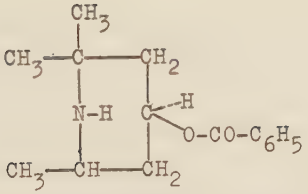


α-Cocain

Die durch das Eucain hervorgerufenen Reizerscheinungen hatten weitere Untersuchungen in dieser Stoffgruppe zur Folge, die zur Herstellung des Eucain B führten. Ausgangsprodukt für diese Synthese war das Vinyldiacetonalkamin. Dessen Benzoesäureester stellt das Eucain B dar.

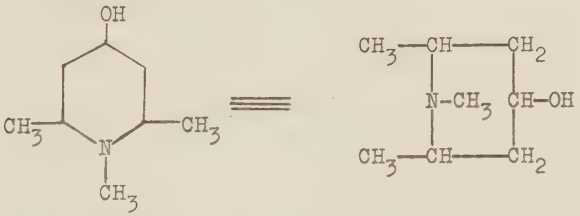


Vinyldiacetonalkamin

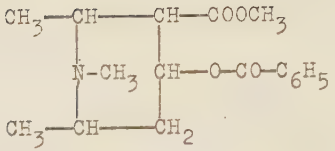


Eucain B

Dieses Eucain-B-Gerüst ist durch das Fehlen der Carbomethoxygruppe keine ecgoninähnliche und damit cocainähnliche Verbindung mehr, sondern hat die Struktur eines ringoffenen Nortropins. Eucain B zeigt pharmakologisch sehr ähnliche Wirkungen wie das Eucain (63). Es hat ebenso gute lokalanaesthetische Eigenschaften. Die Pupille wird nicht erweitert, die Gefässe werden nicht verengt. Das Eucain B zeigt im Gegensatz zum Eucain keine nennenswerten Reizerscheinungen. Die in der Grössenordnung des Cocains liegende gute lokalanaesthetische Wirkung sowie das Fehlen eines mydriatischen Effektes lässt auch beim Eucain B auf eine dem Pseudotropin entsprechende räumliche Struktur schliessen.
Ringoffene Tropine, also 1.2.6-Trimethyl-4-hydroxypiperidine, wurden von Th.REICHSTEIN (64) und W.OBRIST (59) synthetisiert und auf ihren sterischen Bau hin untersucht.

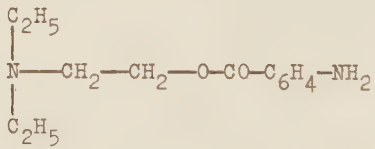


Die Benzoesäureester aller stereoisomeren Formen zeigen gute lokalanaesthetische Eigenschaften; die nach W.OBRIST dem Tropin entsprechende Verbindung besitzt als Benzoesäure- wie als Mandelsäureester eigentümlicherweise keine mydriatische Wirkung.
Der Ecgoninstruktur wieder sehr ähnlich sind die von C.MANNICH (50) synthetisierten Piperidinderivate. Der 1.2.6-Trimethyl-4-benzoxypiperidin-3-carbonsäuremethylester stellt ein in Position 6-7 des Ecgoninringes geöffnetes Cocain dar.

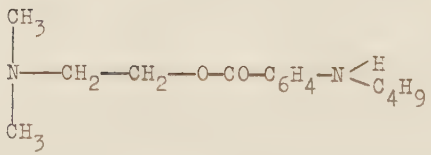


Die gute lokalanaesthetische Wirkung auch dieses Moleküls lässt ebenfalls auf eine β-Stellung, d.h. Pseudotropinstruktur der Benzoxygruppe, schliessen. Über die sterischen Verhältnisse dieser Verbindung liegen keine sicheren Angaben vor.

Alle bisher beschriebenen "cocainähnlichen" und "tropinähnlichen" Verbindungen sind Piperidinderivate. Wie eingangs schon erwähnt haben die Forschungen von E.FOURNEAU (25) und A.EINHORN (8) die Erkenntnis gebracht, dass für das Zustandekommen einer lokalanaesthetischen Wirkung anstelle dieser kompliziert gebauten ringförmigen Aminoalkohole, wie sie das Tropin, Ecgonin oder Oxypiperidin darstellen, schon einfache aliphatische Verbindungen, wie z.B. das Diaethylaminoaethanol, ausreichen. Derartig vereinfachte Moleküle besitzen ebenfalls die lokalanaesthetische Wirkung des Cocains und sind je nach ihrer Struktur gute Leitungs-(Novocain) oder Oberflächenanaesthetica (Pantocain).



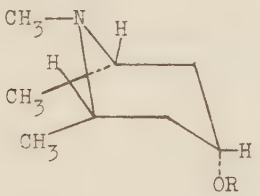
Novocain

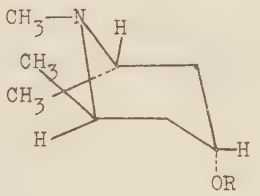


Pantocain

Vom weiteren Wirkungsbild des Cocains weichen aber auch sie erheblich ab.

Die von C.MANNICH (50) hergestellten cocainähnlichen Verbindungen haben als "offene Cocaine" in die Literatur Eingang gefunden (Holmes (36)). Durch die Öffnung des Pyrrolidinringes in Stellung 6-7 des Ecgoninerüstes erhöht sich die Zahl der möglichen Isomeren von 8 auf 16, da durch das Fehlen der Brückenbindung eine Cis-trans-Isomerie der beiden Methylgruppen möglich wird. Es ist anzunehmen, dass die räumliche Stellung der Methylgruppen keinen wesentlichen Einfluss auf die Wirkung ausübt. In diesem Zusammenhang hat W.OBRIST (59) festgestellt, dass diese Isomerie auf die lokalanaesthetische Wirkung der ringoffenen Tropinbenzoesäureester keinen Einfluss hat.

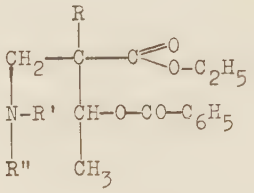




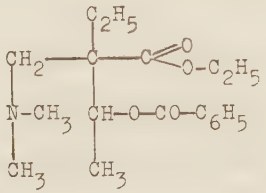
Entscheidend für die Wirkungsart dieser Verbindungen scheint die räumliche Stellung der 3 funktionellen Gruppen, der Stickstoffgruppierung, der Carbomethoxy- und der Benzoxygruppe zu sein. Es ist daher anzunehmen, dass bei den verschiedenen Isomeren des 1.2.6-Trimethyl-4-benzoxypiperidin-3-carbonsäuremethylesters ein gleichartiges pharmakologisches Verhalten wie bei den entsprechenden Cocainisomeren zu erwarten ist.

Während über die ringoffenen Cocaine vom Piperidintyp schon eingehende Untersuchungen vorliegen, ist über die "doppelt ringoffenen", also aliphatischen cocainähnlichen Verbindungen wenig bekannt. Bei solchen Molekülen sind die 3 funktionellen Gruppen nicht mehr wie bei den bisher aufgezeigten Verbindungen räumlich zueinander festgelegt. Durch die gewährleistete freie Drehbarkeit sind stets Wechselbeziehungen der einzelnen funktionellen Gruppen zu einer Rezeptoroberfläche ohne Schwierigkeiten möglich, wie es in Abbildung S. 11 zum Ausdruck kommt. Es ist anzunehmen, dass die in den "doppelt ringoffenen" Cocainen vorhandene Carbomethoxygruppe ebenfalls zu dieser Oberfläche Beziehungen aufnimmt, wie es für das natürliche Cocain aufgezeigt wurde. Als Folge davon wäre auch beim "doppelt ringoffenen" Cocain ein sympathicomimetischer Effekt zu erwarten. Die Herstellung von

"doppelt ringoffenen" Cocainen wurde bisher nur von K.BODENDORF (4) versucht. Auf der Suche nach neuen Lokalanaestheticis stellte er mehrere Verbindungen folgender, von der Cocainstruktur noch erheblich abweichender Struktur her:

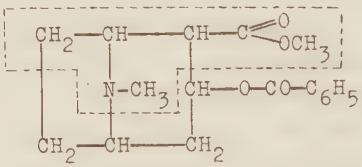


Die Verbindungen zeigten alle ein gutes Anaesthesierungsvermögen, das Wirkungsoptimum liegt bei der folgenden Verbindung:



Über weitere cocainähnliche pharmakologische Effekte liegen keine Angaben vor.

Das Ziel unserer Versuche war es, ein "doppelt ringoffenes Cocain" zu synthetisieren, das dem Cocainbild völlig angeglichen ist. Wir gingen dabei von der Überlegung aus, dass im Ringgerüst des Cocains eine β-Aminobuttersäurestruktur vorhanden ist.

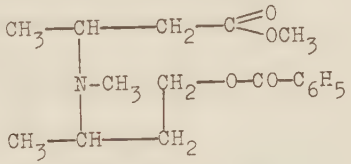


β-Aminobuttersäurederivate sind neuerdings der Gegenstand intensiver arzneimittelsynthetischer Untersuchungen. Als erster berichtete H.RUSCHIG (65)

über die Herstellung von Aniliden der β-Alkylaminobuttersäure. Diese Verbindungen besitzen ausgezeichnete lokalanaesthetische Eigenschaften, sind von nur geringer toxischer Wirkung und zeichnen sich durch gute Verträglichkeit aus. Gute lokalanaesthetische Eigenschaften zeigte auch das von E.GEISTLICH (27) synthetisierte β-Dialkylaminobuttersäure-p-chloranilid. Nach I.N.NASAROW (57) besitzen die Amide der β-Dialkylaminoisobuttersäure schmerzstillende und spasmolytische Wirkungen.

Während über die pharmakologischen Eigenschaften der Amide und Anilide der β-Aminobuttersäure bereits eingehende Untersuchungen vorliegen, sind die Ester dieser Verbindungen noch nicht geprüft worden.

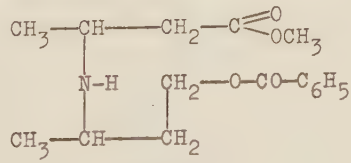
Der von uns synthetisierte N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester (Subst.I) stellt ein in Position 2-3 und 6-7 am Ecgoninring geöffnetes "doppeltringoffenes" Cocain dar.



Subst.I

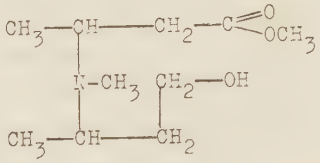
Im Rahmen unserer Untersuchungen stellten wir eine Reihe derartiger β-Aminobuttersäureester her (siehe "Grundlagen der Synthesen"). In pharmakologischen Testversuchen wurden neben dem "doppelt ringoffenen" Cocain weitere Substanzen untersucht.

Subst.II: Der dem Norcocain entsprechende N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester:



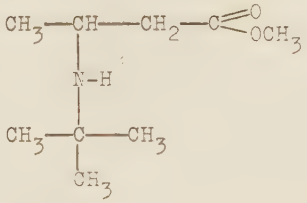
Subst. II

Substanz III: Der dem debenzoylierten Cocain entsprechende "doppelt ringoffene" Ecgoninmethylester, der N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester:



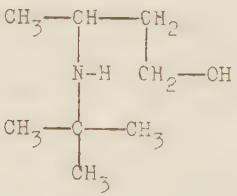
Subst. III

Substanz IV: β-tert.-Butylaminobuttersäuremethylester:



Subst. IV

Substanz V: tert.-Butyl-γ-hydroxy-sek.-butylamin



Subst. V

Substanz IV und V weisen Ähnlichkeit mit einer "doppelt ringoffenen" Tropancarbonsäure bzw. einem "doppelt ringoffenen" Tropin auf. Sie haben aber auch Ähnlichkeit mit den von R.HILTMANN u. Mitarb. (35) synthetisierten Produkten, die durch eine ganglioplegische Wirksamkeit ausgezeichnet sind.

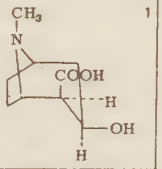
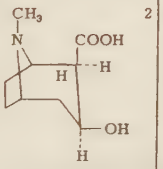
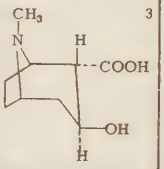
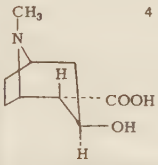
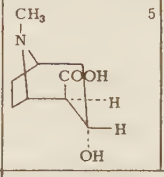
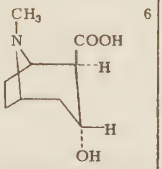
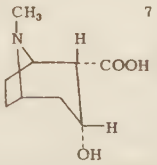
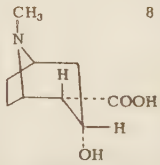
Die pharmakologischen Eigenschaften der "doppelt ringoffenen" Cocaine und ihrer Abwandlungsprodukte

Substanz I und II zeigen sowohl gute oberflächenanaesthetische als auch gute leitungsanaesthetische Eigenschaften. Es wurden keine Reizerscheinungen festgestellt. Wie zu erwarten, weisen die entbenzoylierten Substanzen III bis V keine anaesthetischen Wirkungen auf. Keine der Substanzen hat eine Wirkung auf die Pupille. Die Substanzen I, II, III und V wirken einheitlich dosisabhängig blutdrucksenkend, wahrscheinlich durch Erweiterung peripherer Gefässgebiete. Bei höherer Dosierung (50 mg/kg) wird durch Substanz IV eine anhaltende Blutdrucksteigerung bewirkt. Die pressorische Wirkung kleiner, intravenöser Adrenalingaben werden durch die Substanzen I, II und III weder abgeschwächt noch verstärkt. Die Substanzen IV und V zeigen dagegen eine signifikante Verstärkung der Adrenalinwirkung, ähnlich wie Cocain. Nickhautversuche an der Katze ergaben ein Fehlen sympathicomimetischer Eigenschaften der Substanzen I bis III. Die Substanzen IV und V zeigen eine leichte sympathicomimetische (adrenalinverstärkende) Wirkung. Orientierende Versuche über die Toxizität der Substanzen weisen auf ihre relativ geringe Giftigkeit hin.

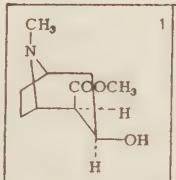
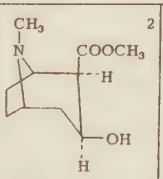
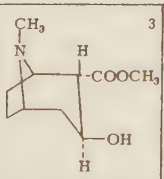
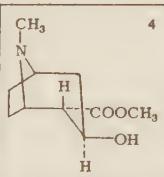
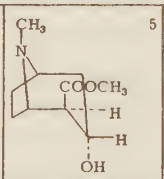
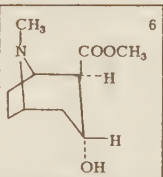
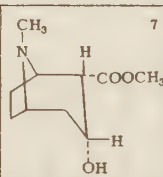
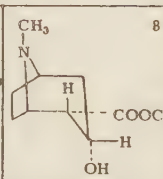
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die auf synthetischem Wege gewonnenen Verbindungen nur hinsichtlich ihrer lokalanaesthetischen Wirkung dem Cocainbild ähneln, aber keine sympathicomimetischen Eigenschaften aufweisen. Es muss aber vermerkt werden, dass den abgewandelten Produkten dieser Verbindungen ein sympathicomimetischer Effekt zukommt.

Tabelle 1, Teil 1 +)

I. Die 8 isomeren Formen des Ecgonins, $C_9H_{15}NO_3$

1	2	3	4	5	6	7	8
							
(+)Ecgonin	(-)Ecgonin	(+)Ps.ecgonin	(-)Ps.ecgonin	(±)Alloecgonin		(±)Allopseudoecgonin	

II. Die 8 isomeren Formen des Ecgoninmethylesters, $C_{10}H_{17}NO_3$

1	2	3	4	5	6	7	8
							
(+)Ecgonin-methylester	(-)Ecgonin-methylester	(+)Ps.ecgonin-methylester	(-)Ps.ecgonin-methylester	(±)Alloecgonin-methylester		(±)Allopseudoecgonin-methylester	

III. Die 8 isomeren Formen des Cocains, $C_{17}N_{21}NO_4$

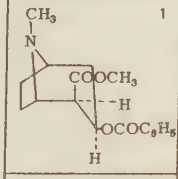
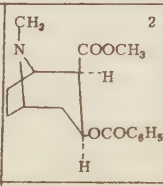
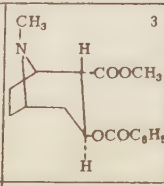
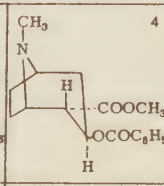
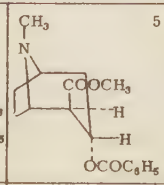
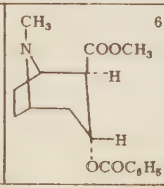
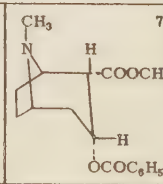
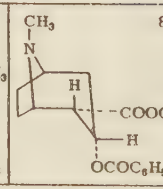
1	2	3	4	5	6	7	8
							
(+)Cocain	(-)Cocain	(+)Ps.cocain	(-)Ps.Cocain	(±)Allococain		(±)Allopseudococain	

Tabelle 1, Teil 2 +)

Formelbild	Chemische Bezeichnung	Trivialname	Schmelzpunkt Base	Schmelzpunkt Hydrochl.	$[\alpha]_D^{20}$ Base	$[\alpha]_D^{20}$ Hydrochl.	Literaturzitate
1	2	3	4	5	6	7	8
I 1	4 β-Carboxy-3 β-oxytropan	(+)Ecgonin					
1-2	Razemat	(±)Ecgonin	212°	247°	-	-	R.Willstätter, O.Wolfes, H.Mäder (80) G.Fodor (19) G.Fodor u. Ö.Kovács (20)
2	2 β-Carboxy-3 β-oxytropan	(-)Ecgonin	205°	246°	-45.4°	-57.1°	W.Lossen (49) C.Liebermann (44) C.Liebermann u. F.Giesel (45) O.Hesse (33) R.Willstätter u. A.Bode (78) R.Willstätter u. M.Bommer (79) R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80) G.Fodor, Ö.Kovács, J.Weisz (21, 22)
3	2 α-Carboxy-3 β-oxytropan	(+)Pseudoecgonin	a) 254° b) 272°	236°	a) +21° b) +22.7°	+1.6°	a) A.Einhorn u. A.Marquardt (10) G.Liebermann u. F.Giesel (46) G.Fodor, Ö.Kovács, J.Weisz (21, 22) b) St.P.Findlay (15)

Fortsetzung

1	2	3	4	5	6	7	8
3-4	Razemat	(±)Pseudo-ecgonin	251°	193-4°	-	-	R.Willstätter u. A.Bode (77, 78) G.Fodor (19) G.Fodor u. Ö.Kovács (20)
4	4α-Carboxy-3β-oxy-tropan	(-)Pseudo-ecgonin	221.5- -222°		-47.4°		St.P.Findlay (17)
5	4β-Carboxy-3α-oxy-tropan						
5-6	Razemat (4.razem.Ecgonin)	(±)Allo-ecgonin	242°	213°	-	-	St.P.Findlay (16)
6	2β-Carboxy-3α-oxy-tropan						
7	2α-Carboxy-3α-oxy-tropan						
7-8	Razemat (3.razem.Ecgonin)	(±)Pseudo-alloecgonin	a) 229° b) 237° c) 223-5° d) 243°	a) 230-3° b) 231-3° d) 231.5-3.5°	-	-	a) R.Willstätter, O.Wolfes (80) G.Fodor u. Ö.Kovács (19, 20) b) St.P.Findlay (16) c) K.Zeile u. W.Schulz (83) d) St.P.Findlay (17)

Fortsetzung

1		2	3	4	5	6	7	8
	8	4α-Carboxy-3α-oxytropan						
II	1	4β-Carbomethoxy-3β-oxytropan	(+)Ecgoninmethylester					
	1-2	Razemat	(±)Ecgoninmethylester	ölig	195°	-	-	R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80) G.Fodor (19) G.Fodor u. Ö.Kovacs (20) St.P.Findlay (14, 15)
	2	2β-Carbomethoxy-3β-oxytropan	(-)Ecgoninmethylester	a) Sdp_{15} 177° b) $Sdp_{0.05}$ 84°	a) 212° b) 222°	-12.3°	-50°	A.Einhorn u. O.Klein (9) A.Einhorn u. R.Willstätter (11) a) R.Willstätter u. A.Bode (76) b) St.P.Findlay (15) G.Fodor, Ö.Kovacs, J.Weisz (21, 22)
	3	2α-Carbomethoxy-3β-oxytropan	(+)Pseudoecgoninmethylester	a) 116° b) 114-6°		a) +19.5° b) +22.8°	+23.67°	A.Einhorn u. A.Marquardt (10) C.Liebermann u. F.Giesel (47) a) R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80) G.Fodor, Ö.Kovacs, J.Weisz (21, 22) b) St.P.Findlay (15)
	3-4	Razemat	(±)Pseudoecgoninmethylester	128°	-		-	R.Willstätter u. A.Bode (77, 78) R.Willstätter u. M.Bommer (79) R.Willstätter, O.Wolfes (80) G.Fodor u. Ö.Kovacs (19, 20) St.P.Findlay (14, 15)

Fortsetzung

1	2	3	4	5	6	7	8
4	4α-Carbomethoxy--3β-oxytropan	(-)Pseudo-ecgonin-methylester	115°		-14.74°		R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80)
5	4β-Carbomethoxy-3α-oxytropan						
5-6	Razemat (4.razem. Ecgonin-ester)	(±)Allo-ecgonin-methylester	a) 80°	b) 191.5°	-	-	a) St.P.Findlay (16) b) St.P.Findlay (17)
6	2β-Carbomethoxy--3α-oxytropan						
7	2α-Carbomethoxy--3α-oxytropan	(+)Allo-pseudoecgonin-methylester	79-82°		+0.15°		St.P.-Findlay (17)
7-8	Razemat (3.razem. Ecgonin-ester)	(±)Allo-pseudoecgonin-methylester	a) 81.5-83.5° b) 203-5°		-	-	a) St.P.Findlay (16, 17) b) K.Zeile u. W.Schulz (83)
8	4α-Carbomethoxy--3α-oxytropan	(-)Allo-pseudoecgonin-methylester	79.5-81.8°		-0.11°		St.P.Findlay (17)

Fortsetzung

1		2	3	4	5	6	7	8
III	1	4 β-Carbomethoxy--3 β-benzoxytropan	(+)Cocain	98°		+15.82		R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80)
	1-2	Razemat	($\pm$)Cocain	79-80°	187°	-	-	R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80)
	2	2 β-Carbomethoxy--3 β-benzoxytropan	(-)Cocain	97-98°	200-2°	-16.15°	-71.95°	F.Wöhler (81) W.Lossen (49) W.Merck (52) C.Liebermann u. F.Giesel (45) A.Einhorn u. O.Klein (9) R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80) G.Fodor, Ö.Kovács, J.Weisz (21, 22)
	3	2 α-Carbomethoxy--3 β-benzoxytropan	(+)Pseudo-cocain	46-47°	205-10°		+43°	A.Einhorn u. A.Marquardt (10) C.Liebermann u. F.Giesel (46, 47) R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80) G.Fodor, Ö.Kovács, J.Weisz (21, 22)
	3-4	Razemat	($\pm$)Pseudo-cocain	81.5°	205-5.5°	-	-	R.Willstätter u. A.Bode (77, 78) R.Willstätter u. M.Bommer (79) R.Willstätter, O.Wolfes u. H.Mäder (80)
	4	4 α-Carbomethoxy--3 β-benzoxytropan	(-)Pseudo-cocain	45°	205°		-43°	O.Wolfes u. H.Mäder (82)

Fortsetzung

1	2	3	4	5	6	7	8
5	4β-Carbomethoxy--3α-benzoxytropan						
5-6	Razemat (4.razem. Cocain)	(±)Allo-cocain	a) 98° b) 95-5°		-		a) St.P.Findlay (16) b) St.P.Findlay (17)
6	2β-Carbomethoxy--3α-benzoxytropan						
7	2α-Carbomethoxy--3α-benzoxytropan						
7-8	Razemat (3.razem. Cocain)	(±)Allo-pseudo-cocain	a) 82-4° b) 156-8°	c) 201,5°	-	-	a) St.P.Findlay (16) b) K.Zeile u. W.Schulz (83) c) St.P.Findlay (17)
8	4α-Carbomethoxy--3α-benzoxytropan						

+) Zusammenfassende Literatur: H.L.HOLMES (36)
A.STOLL u. E.JUCKER (70)
W.HÜCKEL (37)
A.HEUSNER (34)
G.FODOR (24a)

C. Grundlagen der Synthesen

Zur Herstellung der β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester sowie der lokalanaesthetisch wirksamen β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureester wurden zwei Wege beschritten (siehe Formelbild 1).

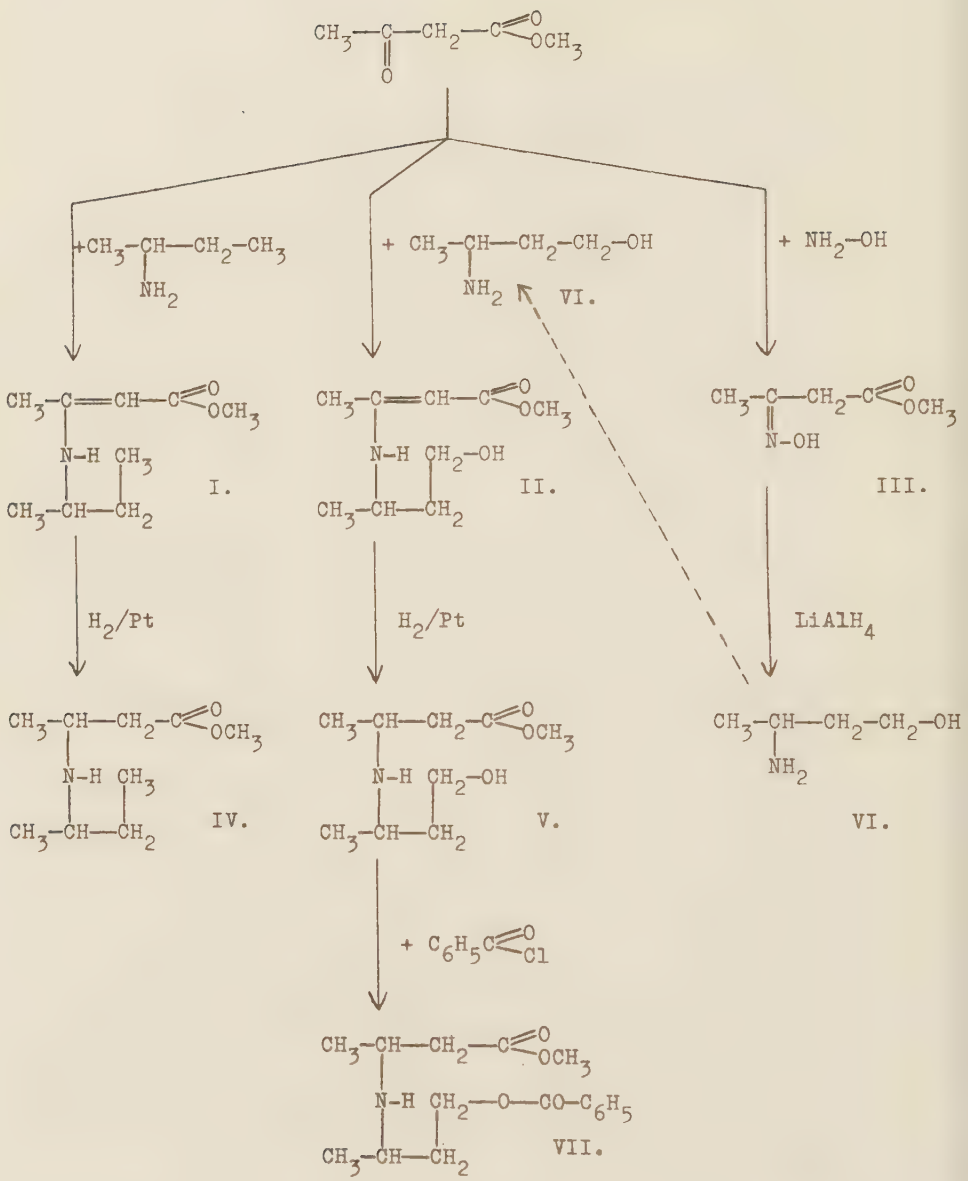
Im ersten Fall dient als Ausgangsprodukt Acetessigsäuremethylester, der durch Anlagerung von Aminen, wie sek.-Butylamin, oder Aminoalkoholen, z.B. 3-Amino-n-butanol-1 (VI), in die entsprechenden β-Aminocrotonester, hier β-sek.-Butylaminocrotonsäuremethylester(I) und N-(3-n-Butanol-1)-β-aminocrotonsäuremethylester(II), übergeführt wird. Aus diesen Verbindungen lassen sich durch katalytische Hydrierung die entsprechenden β-Aminobuttersäureester, wie der β-sek.-Butylaminobuttersäuremethylester (IV) und der N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester (V), gewinnen (siehe Abschnitt I).

Im zweiten Fall dient als Ausgangsprodukt Crotonsäuremethylester. Durch Anlagerung von Aminen, z.B. dem Methylamin, gelangt man in einem Reaktionsschritt und in guter Ausbeute zu β-Alkyl-aminobuttersäureestern, hier dem β-Methylaminobuttersäuremethylester (IX). Die Addition von Aminoalkoholen, wie dem 3-Methylamino-n-butanol-1 (X) führt direkt zu β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern (N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester (VIII); siehe Abschnitt II).

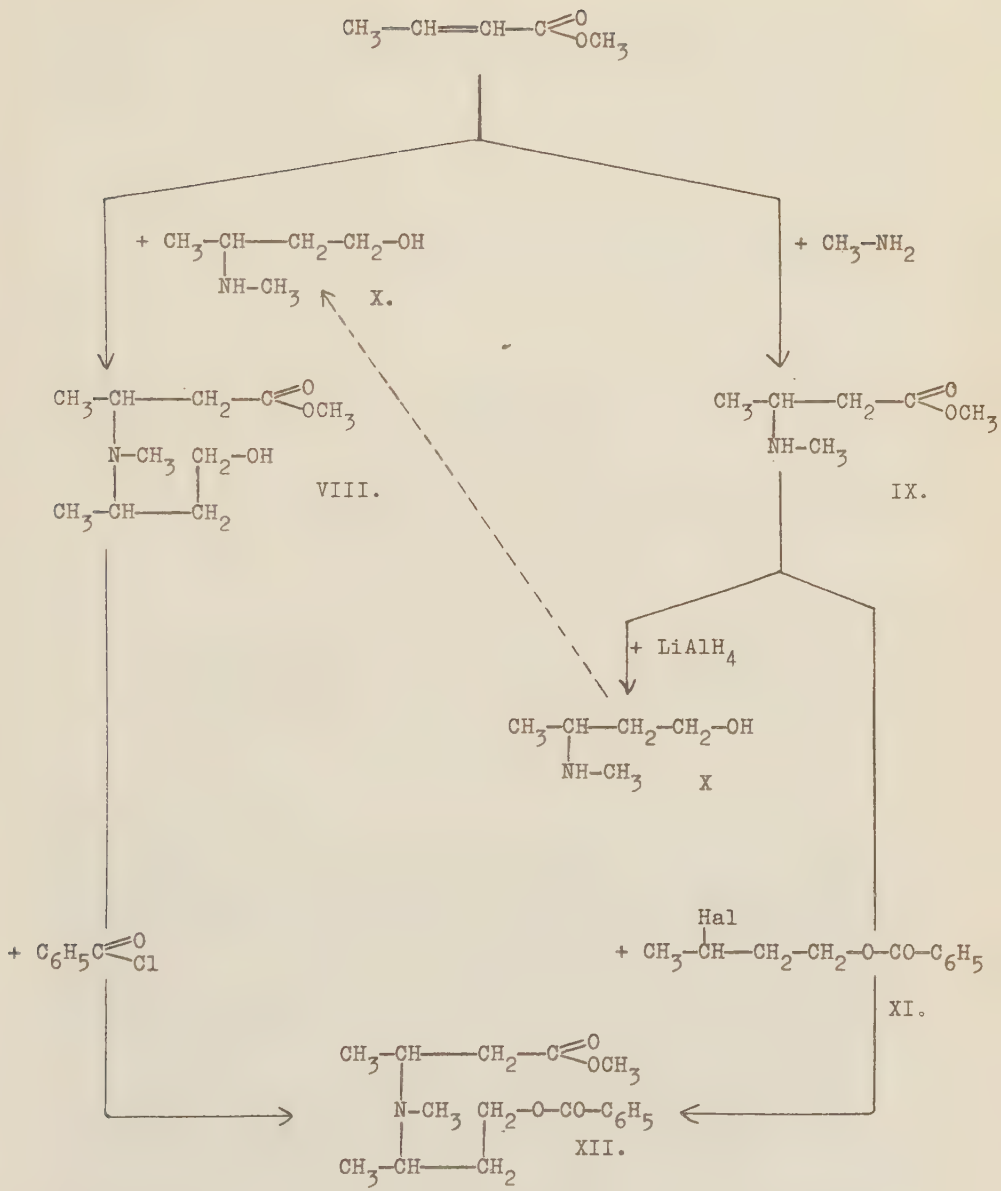
Durch Umsetzung der mit dem einen oder anderen Verfahren gewonnenen β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester (V, VIII) mit Benzoylchlorid gelangt man zu lokalanaesthetisch wirksamen β-(Acyloxyalkyl) aminobuttersäuremethylestern, wie dem "doppelt ringoffenen Norcocain" (VII) oder dem "doppelt ringoffenen Cocain" (XII); (siehe Abschnitt III., 1).

Die Herstellung der β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureester wurde auch durch Alkylierung von β-Methylaminobuttersäuremethylester (IX) mit Acyloxyalkylhalogeniden, z.B. 3-Brom-n-butanol-1-benzoesäureester (XI) durchgeführt. Die Ausbeuten dieser Umsetzung liegen sehr niedrig. Das Verfahren ist für die Herstellung des "doppelt ringoffenen Cocains" wenig geeignet (siehe Abschnitt III., 2).

Die für die Herstellung der β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäuremethylester und deren Acyloxyderivate erforderlichen Aminoalkohole, wie das 3-Amino-n-butanol-1 (VI), das 3-Methylamino-n-butanol-1 (X) oder andere, wegen



Formelbild 1



Formelbild 1

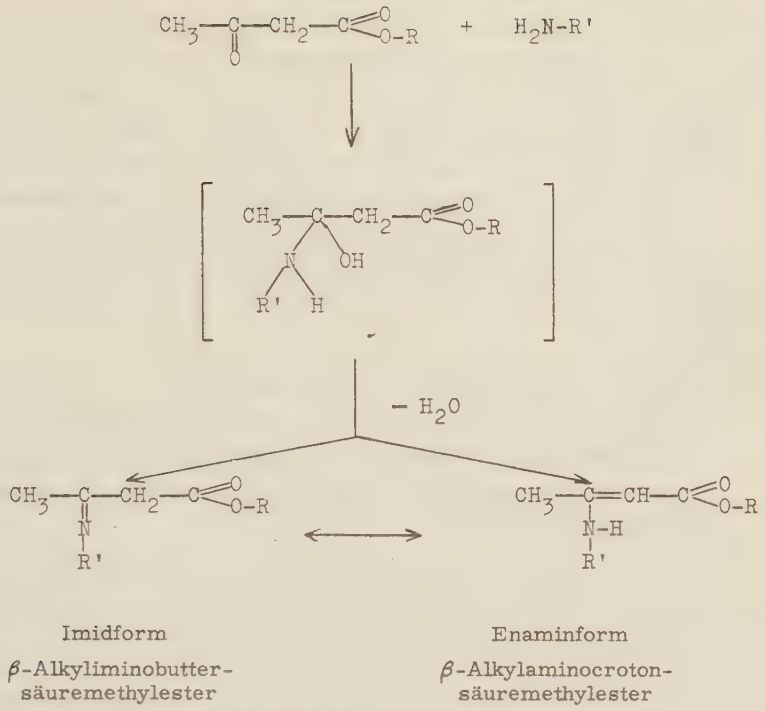
ihres pharmakologischen Wirkungsbildes interessierende Aminoalkohole wie tert.-Butyl-γ-hydroxy-sek.-butylamin wurden durch Reduktion von β-Oximinobuttersäuremethylester (III) oder von β-Alkylaminobuttersäureestern (β-Methylaminobuttersäuremethylester (IX) mit Lithium-Aluminiumhydrid gewonnen (siehe Abschnitt IV).

I. Synthese von β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern aus Acetessigsäureestern

1. Herstellung der β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester

Die Herstellung der β-Monoalkylaminocrotonsäureester erfolgt durch Reaktion von primären Aminen mit Acetessigsäureestern. Diese Methode wurde erstmals von O.KUCKERT (42) beschrieben und von E.KNOEVENAGEL (39), A.SKITA (69), K.TAKAGI (71) und C.A.GROB (31) zur Herstellung einer Reihe von β-Monoalkylaminocrotonsäureestern benutzt.

Die Bildung der β-Monoalkylaminocrotonsäureester erfolgt durch Anlagerung eines primären Amins an die Carbonylgruppe des Acetessigsäureesters unter Entstehung eines Ammoniakates und anschliessender Wasserabspaltung. Ob sich durch die Wasserabspaltung die Enamin- oder die Imidform bildet oder ob ein Gleichgewicht beider Formen vorliegt, konnte von O.KUCKERT (42) nicht geklärt werden. Er stellte beide Gleichungen zur Diskussion (siehe Formelbild 2). A.SKITA (69) formuliert dagegen die von ihm hergestellten β-Alkylaminocrotonsäureester als β-Alkyliminobuttersäureester. K.v.AUWERS (3) erhielt bei der Molekularrefraktionsmessung des β-Aminocrotonsäureesters und dessen N-Dimethyl-Derivates, das ja nur in der Enaminform vorkommen kann, gleiche Exaltationshöhen. Auf Grund dieser optischen Daten schloss er auf das Vorliegen der reinen Enaminform auch im Falle des unsubstituierten β-Aminocrotonsäureesters. Wie A.SEHER (68) am β, β-Diphenylvinylamin und dessen N-Dimethyl-Derivat zeigen konnte, ist diese Schlussfolgerung jedoch nicht zutreffend. Beide Verbindungen, die in der reinen Enaminform existieren, weisen verschiedene Exaltationshöhen auf. Eine Klärung dieser Frage brachten die Untersuchungen von K.W.F.KOHLRAUSCH (40) und W.KRABBE (41). Die beiden Autoren zeigten, dass das Ramanspektrum des β-Aminocrotonsäureesters zwei Frequenzen, eine für die C=C- und eine für die C=N-Doppelbindung, aufweist. Die Überführung dieser Verbindung in das entsprechende N-Dimethyl-Derivat (Kohlrausch) oder N-Acetyl-Derivat (Krabbe) bedingt das



Formelbild 2

Fehlen einer der beiden Frequenzen. A.SEHER (68) konnte mit Hilfe der Bromtitration schliesslich auch einen chemischen Beweis für das Vorhandensein eines tautomeren Gleichgewichtes der Enamin- und der Imidform erbringen. Er errechnete aus den Intensitätsverhältnissen des Ramanspektrums sowie aus den durch die Bromtitration und die Molekularrefraktion erhaltenen Werten den Enamingehalt in diesem Gleichgewicht. Die mit den verschiedenen Methoden erzielten Werte zeigten Übereinstimmung. Ausserdem fand er bestätigt, dass sich dieses Gleichgewicht wie bei der Keto-Enol-Tautomerie des Acetessigesters durch den Einfluss von Lösungsmitteln verschieben lässt. Der β-Aminocrotonsäureester liegt zu rund 64% in der Enaminform vor. Gegenüber der Enolform beim Acetessigester ist hier die Enaminform sehr begünstigt. Die beiden Tautomerie-Fälle unterscheiden sich auch noch durch die wesentlich grössere Umlagerungsgeschwindigkeit beim β-Aminocrotonsäureester.

Die β-Monoalkylaminocrotonsäureester werden durch einfaches Zusammengeben von Acetessigsäureester und Monoalkylamin bereitet. Dabei erfolgt die Aminzugabe je nach Art der Base entweder in reiner (gasförmiger oder flüssiger) Form oder in wässriger Lösung. Die Reaktion tritt augenblicklich ein und ist bereits nach kurzer Zeit beendet. Die entstandenen β-Aminocrotonester sind stabile, destillierbare Substanzen, deren Ausbeuten bei Verwendung des Acetessigsäureesters im Überschuss deutlich erhöht sind. Ihre Siedepunkte steigen mit zunehmender Kettenlänge an. Verzweigtkettige Amine scheinen bessere Ausbeuten zu liefern, ihre Siedepunkte liegen niedriger als die der entsprechenden geradkettigen β-Monoalkylaminocrotonsäureester.

Im einzelnen wurden von uns erstmals hergestellt:
β-Methylaminocrotonsäuremethylester, β-Propylaminocrotonsäuremethylester, β-Propylaminocrotonsäureaethylester, β-Butylaminocrotonsäuremethylester, β-sek.-Butylaminocrotonsäuremethylester, β-Octylaminocrotonsäuremethylester.

In Tabelle 2 sind die bisher bekannten und die von uns hergestellten β-Monoalkylaminocrotonsäureester, ihre Siedepunkte und Ausbeuten aufgeführt.

β-Dialkylaminocrotonsäureester wurden im Rahmen dieser Untersuchungen nicht hergestellt. Es ist jedoch eine Reihe dieser Verbindungen bereits beschrieben (O.KUCKERT (42), J.DECOMBE (7), W.LAUER (43), K.TAKAGI (71)). Die Reaktionszeiten bei der Herstellung dieser Verbindungen betragen mehrere Wochen.

Im Gegensatz zu den β-Alkylaminocrotonsäureestern sind β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester in der Literatur noch nicht beschrieben. Ihre Herstellung aus Acetessigsäureestern und Aminoalkoholen gelingt analog Formelbild 2 durch einfaches Zusammengeben der Komponenten. Auch hier tritt die Reaktion wie bei den β-Monoalkylaminocrotonsäureestern augenblicklich ein und ist nach kurzer Zeit beendet. Die entstandenen β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester sind stabile destillierbare Substanzen und werden in guten Ausbeuten erhalten (über 90%). Ihre Siedepunkte liegen gegenüber den entsprechenden β-Alkylaminocrotonsäureestern um ca. 80° höher.

Im einzelnen wurden von uns erstmals hergestellt: β-(γ-Hydroxypropyl)-aminocrotonsäuremethylester, N-(3-n-Butanol-1)-β-aminocrotonsäuremethylester. In Tabelle 3 sind die von uns hergestellten β-(Hydroxyalkyl) aminocrotonsäureester, ihre Siedepunkte und Ausbeuten aufgeführt.

Tabelle 2

Umsetzung von Acetessigsäureestern mit Monoalkylaminen

β-Alkylamino-crotonsäureester	Brutto-formel	M.G.	Sdp.d.Base bei (. .) mm	Ausbeute % d.Th.	Literatur-zitat
β-Methylamino-crotonsäuremethylester	$C_6H_{11}NO_2$	129	89-91° (12)	90 %	
β-Methylamino-crotonsäureaethylester	$C_7H_{13}NO_2$	143	105-106° (15)		O.Kuckert (42) E.Knoevenagel (39) A.Skita (69)
β-Aethylamino-crotonsäureaethylester	$C_8H_{15}NO_2$	157	103-104° (8)		A.Skita (69)
β-Propylamino-crotonsäuremethylester	$C_8H_{15}NO_2$	157	101-102° (12)	80.6 %	
β-Propylamino-crotonsäureaethylester	$C_9H_{17}NO_2$	171	113-115° (12)	72.5 %	
β-Isopropylamino-crotonsäureaethylester	$C_9H_{17}NO_2$	171	101° (7)	100 %	K.Takagi (71) C.A.Grob (31)
β-Butylamino-crotonsäuremethylester	$C_9H_{17}NO_2$	171	118-120° (11)	79.4 %	
β-sek.-Butylamino-crotonsäuremethylester	$C_9H_{17}NO_2$	171	104-105° (12)	92.5 %	
β-Isoamylamino-crotonsäureaethylester	$C_{11}H_{21}NO_2$	199			A.Skita (69)
β-Cyclohexylamino-crotonsäureaethylester	$C_{12}H_{21}NO_2$	211	156-157° (12)		A.Skita (69)
β-Octylamino-crotonsäuremethylester	$C_{13}H_{25}NO_2$	227	96° (0.01)	97.5 %	

Tabelle 3

Umsetzung von Acetessigsäureestern mit Hydroxyalkylaminen

β-(Hydroxyalkyl)-amino-crotonsäureester	Brutto-formel	M.G.	Sdp.Base (..) mm	Ausbeute % d.Th.	Literatur-zitat
β-(γ-Hydroxypropyl)-aminocrotonsäuremethyl-ester	$C_8H_{15}NO_3$	173	134-135° (0.01)	91 %	
N-(3-n-Butanol-1)-β-aminocrotonsäuremethyl-ester	$C_9H_{17}NO_3$	187	125-126° (0.01)	90 %	

2. Hydrierung der β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester.

Von A.SKITA (69) wurde erstmals die Herstellung von β-Alkylaminobuttersäureestern durch Hydrierung der mit Essigsäure neutralisierten β-Alkylaminocrotonsäureester in alkoholischer Lösung unter Normalbedingungen durchgeführt. Als Katalysator benützte er eine kolloidale Platin-Gelatine-Lösung. Ein Reduktionsverfahren, bei dem ohne Lösungsmittel unter Druck mit Platinoxyd als Katalysator gearbeitet wurde, beschrieb K.TAKAGI (71). Er stellte einige weitere β-Alkylaminobuttersäureester her, die er durch Umsetzung mit Phenyl-Magnesiumbromid in spasmolytisch wirksame Aminoalkohole überführte.

In Analogie zum Acetessigester (51a) versuchten wir die Hydrierung der β-Alkylaminocrotonsäureester mit Magnesiumamalgam in Alkohol. Auf Grund der Befunde von A.SEHER (68; siehe Seite 33) ist zwar die für die Hydrierung mit nascierendem Wasserstoff in Frage kommende Imidform in dem tautomeren Gleichgewicht nur zum geringeren Teil vorhanden, jedoch hatte er auch auf die wesentlich grössere Umlagerungsgeschwindigkeit der tautomeren Formen in diesem Gleichgewicht hingewiesen. Es gelang uns bei keinem der durchgeführten Versuche, nach der Hydrierung β-Alkylaminobuttersäureester zu isolieren. Die Aufarbeitung ergab in allen Fällen das Ausgangsprodukt.

Besonders geeignet für die Herstellung der β-Alkylaminobuttersäureester ist nach unseren Befunden die Hydrierung der β-Alkylaminocrotonsäureester in absolut methanolischer Lösung mit Platinoxyd als Katalysator bei

normalem Druck und Zimmertemperatur. Im einzelnen stellten wir auf diese Weise folgende - auf diesem Syntheseweg noch nicht beschriebene - β-Alkylaminobuttersäuremethylester her: β-Methylaminobuttersäuremethylester, β-sek.-Butylaminobuttersäuremethylester, β-Octylaminobuttersäuremethylester. In Tabelle 4 sind die durch Hydrierung von β-Alkylaminocrotonsäureestern bisher hergestellten und die von uns erhaltenen Alkylaminobuttersäuremethylester, ihre Siedepunkte und Ausbeuten aufgeführt. Die Siedepunkte steigen mit zunehmender Kettenlänge an und liegen bei den Monoalkyl-Derivaten um 50-60° tiefer als bei den entsprechenden Alkylaminocrotonsäureestern. Sie lassen sich daher stets durch fraktionierte Destillation von diesen abtrennen. Die von uns synthetisierten β-Alkylaminobuttersäureester sind farblose oder leicht gelblich gefärbte Öle von aminartigem Geruch.

Die Hydrierung der β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester lässt sich wie bei den β-Alkylaminocrotonsäureestern in absolut methanolischer Lösung mit Platinoxyd als Katalysator durchführen. Auf diese Weise stellten wir erstmalig folgende Verbindungen her: β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäuremethylester und N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester (siehe Tabelle 5). Die von uns synthetisierten Verbindungen stellen farblose, aminartig riechende Produkte dar. Die Ausbeuten entsprechen den bei der Hydrierung der β-Alkylaminocrotonsäureester erzielten Werten. Die Siedepunkte der hydrierten Produkte liegen um ca. 50° unter denen der entsprechenden Hydroxyalkylaminocrotonsäureester, so dass auch hier eine Trennung von den Ausgangsprodukten durch fraktionierte Destillation möglich ist.

Tabelle 4

Hydrierung der β-Alkylaminocrotonsäureester mit Wasserstoff zu β-Alkylaminobuttersäureestern

β-Alkylamino-buttersäureester	Brutto-formel	M.G.	Sdp.d.Base (..) mm	Ausbeute % d.Th.	Literatur-zitat
β-Methylamino-buttersäuremethylester	$C_6H_{13}NO_2$	131	54-55° (12)	65 %	
β-Methylamino-buttersäureaethylester	$C_7H_{15}NO_2$	145			A.Skita (69)
β-Aethylamino-buttersäureaethylester	$C_8H_{17}NO_2$	159	82-85° (19)		A.Skita (69)
β-Isopropylamino-buttersäureaethylester	$C_9H_{19}NO_2$	173	90-95° (15)	54 %	K.Takagi (71)
β-sek.-Butylamino-buttersäuremethylester	$C_9H_{19}NO_2$	173	90° (12)	34.6 %	
β-Amylamino-buttersäureaethylester	$C_{11}H_{23}NO_2$	201	108-110° (17)		A.Skita (69)
β-Cyclohexylamino-buttersäureaethylester	$C_{12}H_{23}NO_2$	213	130° (17)		A.Skita (69)
β-Octylamino-buttersäuremethylester	$C_{13}H_{27}NO_2$	229	82-84° (0.01)	44.2 %	

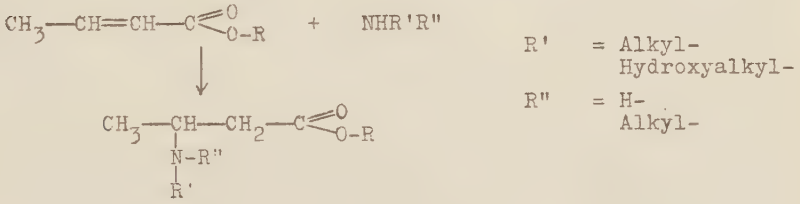
Tabelle 5

Hydrierung der β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester mit Wasserstoff zu β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern

β-(Hydroxyalkyl)-amino-buttersäureester	Brutto-formel	M.G.	Sdp.d.Base (..) mm	Ausbeute % d.Th.	Literatur-zitat
β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäuremethyl-ester	$C_8H_{17}NO_3$	175	99-101° (0.01)	44.8 %	
N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethyl-ester	$C_9H_{19}NO_3$	189	90-91° (0.06)	69 %	

II. Synthese von β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern aus Crotonsäureestern

Die Herstellung von β-Monoalkylaminobuttersäureestern aus Crotonsäureester und primären Aminen wurde erstmals von E.PHILIPPI und E.GALTER (60) erwähnt und von K.MORSCH (55) und D.W.ADAMSON (1) zur Herstellung einer Reihe von β-Monoalkylaminobuttersäureestern benutzt. Eine Zusammenstellung aller bis 1929 bekannten Literatur besorgten E.PHILIPPI und E.GALTER (60), die Reaktionsbedingungen für die Anlagerung von Ammoniak und Aminen an Crotonsäureester untersuchte K.MORSCH (55). Die Bildung der β-Alkylaminobuttersäureester kommt durch Addition des Amins an die Doppelbindung des Crotonsäureesters zustande (siehe Formelbild 3).



Formelbild 3

Die Herstellung der β-Alkylaminobuttersäureester erfolgt durch Zusammengeben äquimolarer Mengen Crotonesters und flüssigen Amins in alkoholischer Lösung. Nach 14tägigem Stehen bei Zimmertemperatur erhält man gute Ausbeuten. Amine in gasförmigem Zustand, z.B. das Methylamin, werden entweder in alkoholischer Lösung unter Normalbedingungen oder in verflüssigtem Zustand im Autoklaven mit dem Crotonsäureester zur Reaktion gebracht. In Tabelle 6 sind die in der Literatur beschriebenen sowie die von uns hergestellten β-Alkylaminobuttersäureester aufgeführt. Die Ausbeuten liegen bei den Aethyl- und Butyl-Derivaten durchweg bei 80%, die Additionsfähigkeit des tert.-Butylamins ist gegenüber der Additionsfähigkeit des gleichgute Ausbeuten liefernden n-Butylamins und sek.-Butylamins verringert. Auch scheint die Additionsfähigkeit mit zunehmender Kettenlänge des Amins wieder abzunehmen (Ausbeute bei dem Octylamin-Derivat 56%).

Im einzelnen wurden von uns auf diese Weise folgende Verbindungen erstmals hergestellt: β-Methylaminobuttersäuremethylester, β-Propylaminobuttersäuremethylester, β-sek.-Butylaminobuttersäuremethylester, β-tert.-Butylaminobuttersäuremethylester, β-n-Octylaminobuttersäuremethylester.

Tabelle 6

Umsetzung von Crotonsäureestern und Monoalkylaminen

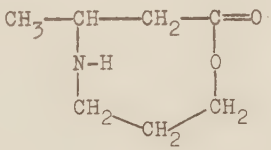
β-Alkylamino-buttersäureester	Brutto-formel	M.G.	Sdp.d.Base (..) mm	Ausbeute % d.Th.	Literatur-zitat
β-Methylamino-buttersäuremethylester	$C_6H_{13}NO_2$	131	65° (15)	76.6 %	
β-Methylamino-buttersäureaethylester	$C_7H_{15}NO_2$	145	72° (12.5)	58 %	E.Philippi (60) K.Morsch (55) D.W.Adamson (1)
β-Aethylamino-buttersäureaethylester	$C_8H_{17}NO_2$	159	77-79° (12)	78 %	D.W.Adamson (1)
β-Propylamino-buttersäuremethylester	$C_8H_{17}NO_2$	159	72-74° (12)	73.6 %	
β-Butylamino-buttersäureaethylester	$C_{10}H_{21}NO_2$	187	100° (17)	80 %	D.W.Adamson (1)
β-sek.-Butylamino-buttersäuremethylester	$C_9H_{19}NO_2$	173	80-82° (12)	83.3 %	
β-tert.-Butylamino-buttersäuremethylester	$C_9H_{19}NO_2$	173	72-74° (12)	31.8 %	
β-n-Octylamino-buttersäuremethylester	$C_{13}H_{27}NO_2$	229	85-86° (0.01)	56 %	

β-Dialkylaminobuttersäureester wurden im Rahmen dieser Untersuchungen nicht hergestellt. Es ist jedoch eine grosse Anzahl dieser Verbindungen beschrieben (E.PHILIPPI (60), K.MORSCH (55), I.N.NASAROW (56), D.W. ADAMSON (1, 2)).

Im Gegensatz zu den β-Alkyl- und β-Dialkylaminobuttersäureestern sind β-(Hydroxyalkyl)- und β-Alkyl-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester in der Literatur noch nicht erwähnt. Die Anlagerung von Aminoalkoholen bzw.

Alkylaminoalkoholen an die C=C-Doppelbindung des Crotonsäureesters gelingt analog der Anlagerung von Alkyl- und Dialkylaminen (s.Formelbild 3). Die Herstellung dieser Hydroxyverbindungen erfolgt durch Zusammengeben äquimolarer Mengen Crotonesters und Aminoalkohols in alkoholischer Lösung. Nach mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur erhält man gute Ausbeuten.

Bei der Herstellung des β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäuremethylesters wurde als zweite, höhere Fraktion in einer Ausbeute von 8% ein Produkt erhalten, dessen Analyse auf die Bildung eines zyklischen Esters folgender Formel schliessen lässt (s.Formelbild 4):



Formelbild 4

Im einzelnen wurde von uns auf diese Weise erstmals hergestellt: β-(β-Hydroxyaethyl)-aminobuttersäuremethylester, β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäuremethylester, N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester, N-Methyl, N-(β-hydroxyaethyl)-β-aminobuttersäuremethylester, N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester.

In Tabelle 7 sind die von uns hergestellten Verbindungen, ihre Siedepunkte und Ausbeuten aufgeführt. Die Ausbeuten bei der Anlagerung der Aminoalkohole sind kaum erniedrigt gegenüber der Anlagerung der entsprechenden Alkylamine; bei Anlagerung der Alkylaminoalkohole gehen die Ausbeuten stark zurück.

Tabelle 7

Umsetzung von Crotonsäureester mit Aminoalkoholen und Alkylaminoalkoholen

β-(Hydroxyalkyl)-amino-buttersäureester	Brutto-formel	M.G.	Sdp.d.Base (..) mm	Ausbeute % d.Th.	Literatur-zitat
β-(β-Hydroxyaethyl)-aminobuttersäure-methylester	$C_7H_{15}NO_3$	161	96° (0.01)	55.8 %	
β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäure-methylester	$C_8H_{17}NO_3$	175	105-106° (0.01)	74 %	
N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäure-methylester	$C_9H_{19}NO_3$	189	92° (0.01)	63 %	
N-Methyl, N-(β-hydroxy-aethyl)-β-aminobutter-säuremethylester	$C_8H_{17}NO_3$	175	66° (0.01)	41 %	
N-Methyl, N-(3-n-buta-nol-1)-β-aminobutter-säuremethylester	$C_{10}H_{21}NO_3$	203	90° (0.01)	18.8 %	

III. Synthese von β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureestern

1. Herstellung durch Acylierung von β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern

Die Herstellung des lokalanaesthetisch wirksamen N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylesters (XII) erfolgte durch Veresterung des N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylesters (VIII) mit Benzoylchlorid in absolutem Äther (siehe Formelbild 1). Das in einer Ausbeute von 45.6 % erhaltene "doppelt ringoffene Cocain" ist ein gelbes Öl, das bei 162-164° (0.01 mm) siedet. Im Gegensatz zum "doppelt ringoffenen Cocain" ist die Herstellung des "doppelt ringoffenen Norcocains" (VII) durch Acylierung des N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylesters (V) mit Schwierigkeiten verbunden, da in diesem Falle neben der Hydroxylgruppe noch ein reaktionsfähiger Wasserstoff am Stickstoff vorhanden ist. Die Umsetzung äquimolarer Mengen N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester und Benzoylchlorid in absolutem Äther liefert in geringen Mengen "doppelt ringoffenes Norcocain". Es wird von den N-acylierten und von den an Stickstoff und Sauerstoff acylierten Produkten durch Ausschütteln mit verdünnter Salzsäure abgetrennt. Das nach Alkalisierung mit Natronlauge in Äther aufgenommene Produkt stellt nach Vertreibung des Äthers noch nicht die reine "doppelt ringoffene Norcocain-Base" dar, sondern ist, wie die Verteilungskurve zeigt, noch mit dem nicht benzoylierten Ausgangsprodukt verunreinigt (siehe Abbildung 1 und 2). Die Destillation des Base-Rohproduktes bringt eine weitgehende, wenn auch nicht vollständige Trennung der Komponenten (siehe Abbildung 3). Sehr rein erhält man die Base durch eine präparative CRAIG-Verteilung des Rohproduktes und eine anschliessende Destillation. Die Base ist ein gelbliches Öl und siedet bei 144-146° (0.05 mm). Um eine Acylierung am Stickstoff zu verhindern, wurde die Benzoylierung des N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylesters in Form seines Hydrochlorids versucht. Der in ätherischer Lösung durchgeführte Versuch, bei dem das Hydrochlorid der Vorstufe als Bodensatz vorlag, ergibt selbst nach mehrstündigem Kochen nur Ausgangsprodukt. Derselbe Versuch, in einem Lösungsmittelgemisch von Chloroform und Trichlorbenzol durchgeführt, liefert acyliertes Produkt (Kurvenverlauf wie bei Abbildung 3), jedoch auch in nur geringer Ausbeute (19.2%). Die freigesetzte und in Äther aufgenommene Base siedet bei 144-148° (0.01 mm).

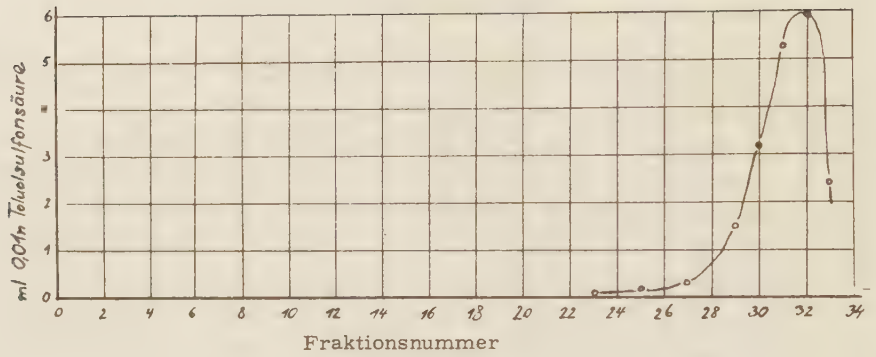


Abb. 1: Verteilung von 0.099 g N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäure-methylester.

Verteilungsverfahren: 33stufiger CRAIG-Grundprozess.

Lösungsmittelsystem: Methanol/2proz. wässrige Salzsäure/ Chloroform (12 : 28 : 40 Vol.-Teile).

Vol.-Verhältnis der Phasen: Oberphase 16 ml
Unterphase 10 ml

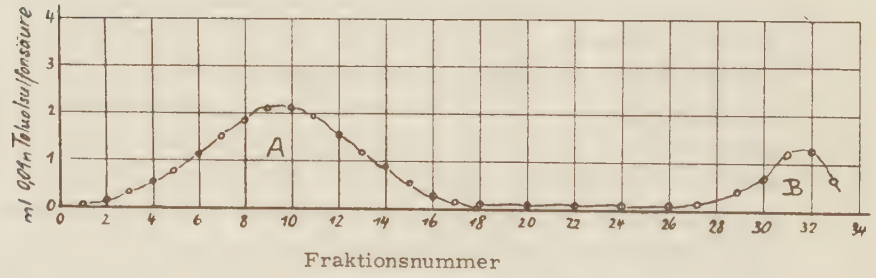


Abb. 2: Verteilung von 0.094 g des bei der Herstellung des N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylesters erhaltenen Rohproduktes.

Komponente A: Benzoyliertes Produkt
Komponente B: Ausgangsprodukt
Verteilungsverfahren: 33stufiger CRAIG-Grundprozess.

Lösungsmittelsystem: Methanol/2proz. wässrige Salzsäure/Chloroform (12 : 28 : 40 Vol.-Teile).

Vol.-Verhältnis der Phasen: Oberphase 16 ml
Unterphase 10 ml

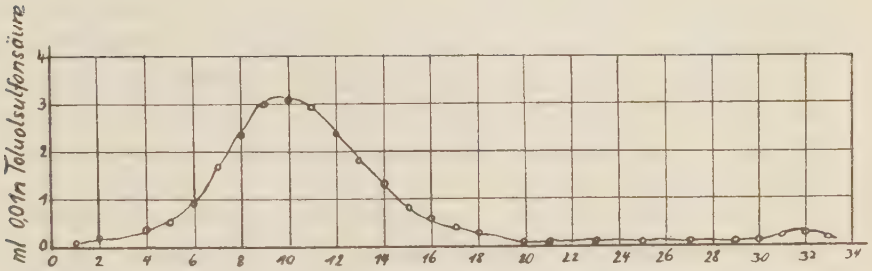


Abb. 3: Verteilung von 0.070 g des N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylesters, der durch Destillation des in Abbildung 2 verteilten Rohproduktes gewonnen wurde. Die fraktionierte Destillation brachte eine weitgehende Trennung vom Ausgangsprodukt.

Verteilungsverfahren: 33stufiger CRAIG-Grundprozess.

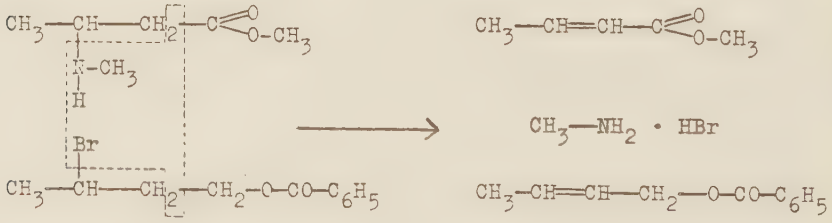
Lösungsmittelsystem: Methanol/2proz. wässrige Salzsäure/ Chloroform (12 : 28 : 40 Vol.-Teile).

Vol.-Verhältnis der Phasen: Oberphase 16 ml
Unterphase 10 ml

2. Herstellung aus β-Monoalkylaminobuttersäureestern und Acyloxyalkylhalogeniden

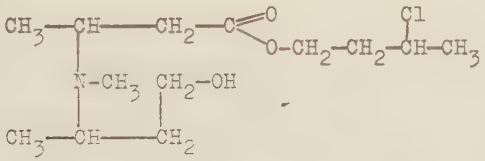
Für die Herstellung der lokalanaesthetisch wirksamen β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureester wurde auch die Umsetzung von β-Methylaminobuttersäuremethylester (IX) mit Acyloxyalkylhalogeniden, z.B. 3-Hal.-n-butanol-1-benzoesäureester (XI) auf ihre Eignung untersucht (siehe Formelbild 1). Es gelang uns, wenn auch in nur geringer Ausbeute, beide Komponenten unter Austritt von Halogenwasserstoff zu verknüpfen. Diese Reaktion steht im Gegensatz zu der von S.A.MORELL (54) gemachten Feststellung, nach der sekundäre Halogenester mit sekundären Aminen nicht reagieren. Wir lagerten den Benzoesäureester des Chlor- und des Brombutanols an. Die beiden Stoffe wurden mit einem Überschuss von β-Methylaminobuttersäuremethylester in wasserfreiem Dibutyläther 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Es entstand ein harziger Bodensatz. Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Erkalten mit Sodalösung geschüttelt, die organische Phase abgetrennt,

getrocknet, vom Dibutyläther befreit und destilliert. Man erhält jeweils ein gelbes Öl, das bei 180-185° (0.01 mm; Ölbadtemperatur) siedet und das das "doppelt ringoffene Cocain" darstellt. Die Ausbeuten liegen in beiden Fällen unter 10%, bei der Anlagerung des Bromderivates sind sie etwas höher (7.6 bzw. 9.8%). Auf dieselbe Weise und mit einer Ausbeute von 16.3% gelang es uns, den sterisch offensichtlich weniger gehinderten 3-Brom-n-butanol-1-acetylester an β-Methylaminobuttersäuremethylester anzulagern. Der N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-acetylester)-β-aminobuttersäuremethylester ist als Base ein gelbes Öl und siedet unter einem Druck von 0.03 mm bei 80-85°. In einem weiteren Versuch wurde an Stelle von Dibutyläther wasserfreies Benzol als Lösungsmittel verwendet. Bei diesem Experiment scheidet sich im Verlauf der Umsetzung im Gegensatz zu der vorher beschriebenen Reaktion kein harziger Bodensatz sondern ein weisser Kristallbrei ab. Die Elementaranalyse dieser kristallinen Verbindung ergab das Vorliegen von Methylammoniumbromid. Neben diesem Produkt wurde bei der Umsetzung das "doppelt ringoffene Cocain" in 15proz. Ausbeute gewonnen. Diese Ergebnisse zeigen, dass neben der normalen Additionsreaktion, die zum "ringoffenen Cocain" führt, bei der vorliegenden Umsetzung noch Nebenreaktionen auftreten. Bei diesen Nebenreaktionen scheint unter Abspaltung vom Methylammoniumbromid (siehe Formelbild 5) aus β-Methylaminobuttersäuremethylester Crotonsäuremethylester und aus Brombutanolbenzoesäureester Butenolbenzoesäureester entstanden zu sein. Die Umsetzung des β-Methylaminobuttersäuremethylesters mit 3-Chlor-n-butanol-1-benzoesäureester in wasserfreiem Methanol unter Zusatz von Kaliumjodid als Katalysator nach dem Verfahren von R.O.CLINTON (6) ergab bei der Aufarbeitung wieder die Ausgangsprodukte.



Formelbild 5

Bei Versuchen, freies Chlor- und Brombutanol an β-Methylaminobuttersäuremethylester anzulagern, konnte kein reines Additionsprodukt erhalten werden. Die Analyse eines in geringer Ausbeute isolierten Produktes lässt den Schluss zu, dass neben der Addition am Stickstoff eine Umesterung stattgefunden hat und sich der N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäure-3-chlor-n-butylester gebildet hat (siehe Formelbild 6):



Formelbild 6

Die für diese Reaktionen erforderlichen Acyloxyalkylhalogenide lassen sich in guter Ausbeute und in einem Reaktionsschritt aus Butandiol(1.3) und dem entsprechenden Säurechlorid in Gegenwart von wasserfreiem Calciumchlorid herstellen. Die Reaktion der Acylierung in Stellung 1 und des Ersatzes der Hydroxylgruppe durch Halogen in Stellung 3 des Butandiols ist bereits beschrieben (34a), wurde aber bisher nur mit aliphatischen Carbonsäurechloriden durchgeführt. Wir brachten zum ersten Mal ein aromatisches Säurehalogenid und zwar Benzoylhalogenid zur Reaktion. Dabei treten als Nebenprodukte Butandiol-dibenzoesäureester und Benzoesäure auf, ersterer kann durch Destillation, letztere durch Ausschütteln mit Sodalösung abgetrennt werden. Auf diese Weise wurden von uns folgende Verbindungen erstmals hergestellt: 3-Brom-n-butanol-1-acetylester, 3-Chlor- und 3-Brom-n-butanol-1-benzoesäureester. Durch Verseifen der entsprechenden Ester erhält man 3-Chlor-n-butanol-1 und das noch nicht beschriebene 3-Brom-n-butanol-1.

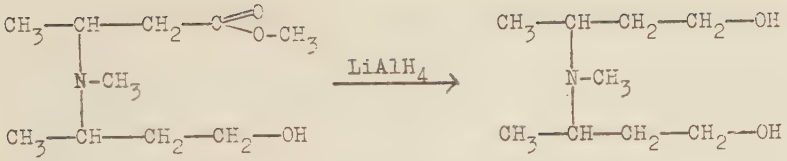
IV. Synthesen von Aminoalkoholen durch Reduktion mit Lithium-Aluminiumhydrid

Die für die Synthesen der β-(Hydroxyalkyl)- und β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureester erforderlichen Aminoalkohole wurden durch Reduktion von β-Amino- bzw. β-Oximinobuttersäureestern mit Lithium-Aluminiumhydrid hergestellt (siehe Formelbild 1).

Das unsubstituierte 3-Amino-n-butanol-1 (VI) gewannen wir durch Reduktion von Acetessigesteroxim (III). Die Synthese von Aminoalkoholen aus Ketocarbonsäureestern über deren Oxime wurde schon von W.TREIBS (72) beschrieben. Er stellte 2.7-Diaminooctan-1.8-di-ol aus dem Dioxim des Korksäurediaethylesters dar. Die Schwierigkeit bei der Herstellung des 3-Amino-n-butanol-1 beruht auf der leichten Zersetzlichkeit des Acetessigesteroxims, auf die schon R.SCHIFF (67) hingewiesen hatte. Aus diesem Grunde setzten wir das Acetessigesteroxim sofort im Anschluss an seine Herstellung als Rohprodukt für die Synthese ein. Das von uns hergestellte 3-Amino-n-butanol-1 zeigte dieselben Eigenschaften wie das in der Patentliteratur (13) beschriebene Produkt. Es konnte in einer Ausbeute von 37.8% d.Th. gewonnen werden und stellt ein dünnflüssiges, scharf aminartig riechendes Öl dar, das bei 63-65° (11 mm) siedet. Nach dem in dem angeführten Patent angegebenen Verfahren wird das Aminobutanol durch Reduktion von Ketobutanoloxim gewonnen. Die Reduktion des Ketobutanoloxims führte bei uns sowohl bei katalytischer Hydrierung mit Platinoxyd als auch bei Umsetzung mit Natrium in Alkohol in geringer Ausbeute (18 bzw. 26% d.Th.) zu unreinen Produkten an Aminobutanol, deren Stickstoffwerte in beiden Fällen unter den berechneten Werten lagen.

Im Gegensatz zu 3-Amino-n-butanol-1 lässt sich 3-Alkylamino-n-butanol-1, z.B. 3-Methylamino-n-butanol-1 (X) ohne Schwierigkeiten durch Reduktion des leicht zugänglichen β-Methylaminobuttersäuremethylesters mit Lithium-Aluminiumhydrid herstellen. γ-Methylaminobutylalkohol wurde bereits von C.MANNICH (51) durch Spaltung von β-Methylaminobutyracetal und nachfolgender Reduktion des β-Methylaminobutyraldehyds mit Natriumamalgam dargestellt. Das von uns gewonnene 3-Methylamino-n-butanol-1 stimmt mit den Konstanten des von C.MANNICH gewonnenen Produktes überein. Es konnte in einer Ausbeute von 83.2% d.Th. gewonnen werden und stellt ein viskoses, aminartig riechendes Öl dar, das bei 77-79° (12 mm) siedet.

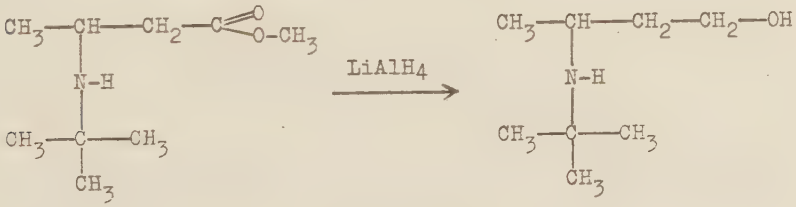
Nach dem oben angegebenen Verfahren gelang es uns auch, komplizierter gebaute Aminoalkohole, die uns wegen ihres pharmakologischen Wirkungsbildes interessierten, durch Reduktion von β-Alkylaminobuttersäureestern herzustellen. Die Synthese des Methyl-di-(γ-hydroxy-sek.-butyl)-amins wurde durch Reduktion des N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylesters mit Lithium-Aluminiumhydrid gewonnen (siehe Formelbild 7).



Formelbild 7

Die Verbindung wurde in 45proz. Ausbeute erhalten. Sie stellt ein dickflüssiges, farbloses Öl dar, das bei 84-86° (0.02 mm) siedet.

Die Herstellung des tert.-Butyl-γ-hydroxy-sek.-butylamins erfolgte durch Reduktion des β-tert.-Butylaminobuttersäuremethylesters (siehe Formelbild 8):



Formelbild 8

Diese Verbindung konnte in 86proz. Ausbeute als farblose Flüssigkeit erhalten werden, die bei 86-87° (12 mm) siedet.

D. Angaben zur Durchführung der Synthesen

I. β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)aminocrotonsäureester aus Acetessigsäureestern

β-Methylaminocrotonsäuremethylester aus Acetessigsäuremethylester und Methylaminlösung.

1.6 g (0.1 Mol) Acetessigsäuremethylester und 11 g (0.12 Mol) 33proz. Methylaminlösung werden zusammengegeben und einige Zeit geschüttelt. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches schüttelt man 2mal mit Äther aus, trocknet die vereinigten Aetherphasen mit geglühtem Natriumsulfat, verjagt das Lösungsmittel und destilliert den Rückstand im Vakuum. Der Methylaminocrotonsäuremethylester erstarrt in der Vorlage zu weissen Kristallen.

$C_6H_{11}NO_2$ (129.16) $Sdp._{12}$ = 89-91°; Schmp. = 68°
Ausbeute 10.9 g = 84.5% d.Th.
Gef. N 10.75% Ber. N 10.82 %

β-Propylaminocrotonsäuremethylester aus Acetessigsäuremethylester und n-Propylamin

11.6 g (0.1 Mol) Acetessigsäuremethylester und 5.6 g (0.1 Mol) Propylamin werden zusammengegeben. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung des gebildeten Wassers mit geglühtem Natriumsulfat geschüttelt und das Filtrat anschliessend im Vakuum destilliert. Als Vorlauf erhält man in geringen Mengen die Ausgangsprodukte.

Gelbliches Öl, $Sdp._{12}$ = 101-102°
Ausbeute 12.7 g = 80.6% d.Th.

$C_8H_{15}NO_2$ (157.22) Gef. C 60.93% H 9.56% N 8.98%
Ber. C 61.1 % H 9.61% N 8.9 %

Nach dem für β-Propylaminocrotonsäuremethylester angegebenen Verfahren wurden hergestellt:

β-Propylaminocrotonsäureaethylester aus Acetessigester und n-Propylamin.

Gelbliches Öl, $Sdp._{12}$ = 113-115°
Ausbeute 12.4 g = 72% d.Th.

β-Butylaminocrotonsäuremethylester aus Acetessigsäuremethylester und n-Butylamin.

Gelbliches Öl, $Sdp._{11}$ = 118-120°
Ausbeute 13.6 g = 79.3% d.Th.

β-sek.-Butylaminocrotonsäuremethylester aus Acetessigsäuremethylester und sek.-Butylamin.

Leicht gelbliches Öl, $Sdp._{12}$ = 104-105°
Ausbeute 13.5 g = 78.7% d.Th.

Bei einem Molverhältnis Acetessigsäuremethylester: sek.-Butylamin = 2 : 1 konnten wir das Produkt in besserer Ausbeute erhalten.

Ausbeute 15.8 g = 92.2% d.Th.

$C_9H_{17}NO_2$ (171.24)	Gef.	C	63.11%	H	10.02%	N	8.95%
	Ber.	C	62.2 %	H	10.00%	N	8.18%

β-Octylaminocrotonsäuremethylester aus Acetessigsäuremethylester und n-Octylamin bei einem Molverhältnis = 2 : 1.

Leicht gelbliches Öl, $Sdp._{0.01}$ = 93-96°
Ausbeute 21.9 g = 96.4% d.Th.

$C_{13}H_{25}NO_2$ (227.36)	Gef.	C	68.75%	H	10.77%	N	6.30%
	Ber.	C	68.9 %	H	11.1 %	N	6.17%

β-(γ-Hydroxylpropyl)-aminocrotonsäuremethylester aus Acetessigsäuremethylester und Propanolamin (1.3).

Gelbes Öl, $Sdp._{0.01}$ = 134-135°
Ausbeute 15.8 g = 91.1% d.Th.

$C_8H_{15}NO_3$ (173.22)	Gef.	C	55.36%	H	8.27%	N	8.27%
	Ber.	C	55.4 %	H	8.72%	N	8.1 %

N-(3-n-Butanol-1)-β-aminocrotonsäuremethylester aus Acetessigsäuremethylester und 3-Amino-n-butanol-1 bei einem Molverhältnis = 2 : 1.

Gelbes Öl, $Sdp._{0.01}$ = 125-126°
Ausbeute 16 g = 85.5% d.Th.

$C_9H_{17}NO_3$ (187.24) Gef. C 57.58% H 9.14% N 7.85%
Ber. C 57.70% H 9.15% N 7.47%

II. Hydrierung der β-Aminocrotonester

Der aus 2.1 g Platinchlorwasserstoffsäure nach GATTERMANN (26) hergestellte Katalysator wird zusammen mit 100 ml wasserfreien Methanols in die Schüttelbirne der Hydrierapparatur gegeben und dieser Suspension eine Lösung von 0.075 Mol des jeweiligen β-Aminocrotonsäureesters in 100 ml wasserfreien Methanols zugefügt. Die Hydrierung führt man in der bei GATTERMANN angegebenen üblichen Weise durch und man filtriert nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme den Katalysator ab. Das Methanol wird abgedunstet und der verbleibende Rückstand der fraktionierten Vakuumdestillation unterworfen. Neben den hydrierten Produkten erhält man als höhere Fraktion stets wieder einen Rest des Ausgangsmaterials.

Auf die angegebene Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

β-Methylaminobuttersäuremethylester aus β-Methylaminocrotonsäuremethylester.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{12}$ = 54-55° Ausbeute 6.4 g = 65% d.Th.

$C_6H_{13}NO_2$ (131.18) Gef. C 53.85% H 9.81% N 10.60%
Ber. C 54.8 % H 9.96% N 10.62%

β-sek.-Butylaminobuttersäuremethylester aus β-sek.-Butylaminocrotonsäuremethylester.

Fast farblose, gelbliche Flüssigkeit von aminartigem Geruch.

$Sdp._{12}$ = 78-82° Ausbeute 4.5 g = 34.6% d.Th.

$C_9H_{19}NO_2$ (173.26) Gef. C 62.09% H 10.59% N 8.28%
Ber. C 62.4 % H 11.03% N 8.07%

β-Octylaminobuttersäuremethylester aus β-Octylaminocrotonsäuremethylester.

Leicht gelbliches Öl von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 82-84° Ausbeute 7.6 g = 44.2% d.Th.

$C_{13}H_{27}NO_2$ (229.37)	Gef.	C	67.97%	H	11.74%	N 6.30%
	Ber.	C	68.2 %	H	11.89%	N 6.12%

β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäuremethylester aus β-(γ-Hydroxypropyl)-aminocrotonsäuremethylester.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 99-101° Ausbeute 5.9 g = 44.8% d.Th.

$C_8H_{17}NO_3$ (175.23)	Gef.	C	54.3%	H	9.65%	N 9.06%
	Ber.	C	54.8%	H	9.76%	N 8.00%

N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester aus N-(3-n-Butanol-1)-β-aminocrotonsäuremethylester.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.06}$ = 90-91° Ausbeute 9.8 g = 69% d.Th.

$C_9H_{19}NO_3$ (189.26)	Gef.	C	57.47%	H	9.78%	N 7.47%
	Ber.	C	57.2 %	H	10.11%	N 7.4 %

III. β-Alkyl- und β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester aus Crotonsäureestern

β-Methylaminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und Methylamin.

a) Verfahren bei Normaldruck:

105 ml (0.3 Mol) einer 8.7proz. alkoholischen Methylaminlösung werden in einem Kolben mit 30 g (0.3 Mol) Crotonsäuremethylester zusammengegeben. Man lässt das Gemisch einen Tag bei Zimmertemperatur stehen. Die Herstellung der methanolischen Methylaminlösung erfolgt durch Zutropfen einer wässrigen 33proz. Methylaminlösung zu festem Natriumhydroxyd und Einleiten des trockenen Methylamingases in absolutes Methanol.

Durch anschliessende acidimetrische Titration wird der Methylamingehalt der Lösung ermittelt.
Das von Methanol befreite Reaktionsgemisch unterwirft man der Vakuumdestillation.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{12}$ = 53° Ausbeute 30.1 g = 76.6% d.Th.

b) Verfahren im Autoklaven:

19 g (0.6 Mol) flüssiges Methylamin werden in einem 1 Liter Standautoklaven mit 60 g (0.6 Mol) gefrorenen Crotonsäuremethylesters zusammengegeben, der Autoklav geschlossen und 3 Stunden auf 60° erhitzt. Die Herstellung des flüssigen Methylamins erfolgt durch Ausfrieren des in der obigen Weise erhaltenen Methylamingases.
Die Vakuumdestillation des Reaktionsgemisches liefert 50 g, d.s. 63.4% d.Th., β-Methylaminobuttersäuremethylester von dem Siedepunkt 54° (13 mm).

β-Propylaminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und n-Propylamin.

Nach der von D.W.ADAMSON (1) angegebenen Methode werden 5.9 g (0.1 Mol) Propylamin in 10 ml absoluten Methanols gelöst und mit 10 g (0.1 Mol) Crotonsäuremethylester vermischt. Nach 14tägigem Stehen bei Zimmertemperatur befreit man das Reaktionsgemisch bei mildem Unterdruck und einer Badtemperatur von 25° vom Lösungsmittel und destilliert den verbleibenden Rückstand im Vakuum.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{12}$ = 72-74° Ausbeute 11.7 g = 73.5% d.Th.

$C_8H_{17}NO_2$ (159.23)	Gef.	C	59.87%	H	10.26%	N 8.77%
	Ber.	C	60.30%	H	10.74%	N 8.8 %

Auf die für den β-Propylaminobuttersäuremethylester angegebene Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

β-sek.-Butylaminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und sek.-Butylamin.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{12}$ = 80-82° Ausbeute 13.4 g = 83% d.Th.

$C_9H_{19}NO_2$ (173.26)	Gef.	C	62.39%	H	10.81%	N 8.10%
	Ber.	C	62.45%	H	11.03%	N 8.09%

β-tert.-Butylaminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und tert.-Butylamin.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{12}$ = 72-74° Ausbeute 5.5 g = 31.8% d.Th.

$C_9H_{19}NO_2$ (173.26)	Gef.	C	62.59%	H	10.96%	N 8.22%
	Ber.	C	62.45%	H	11.03%	N 8.09%

β-Octylaminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und n-Octylamin.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 85-86° Ausbeute 13 g = 56.8% d.Th.

Der Siedepunkt dieses Produktes stimmt überein mit dem durch Hydrierung von β-Octylaminocrotonsäuremethylester gewonnenen Produkt.

β-(β-Hydroxyaethyl)-aminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und Aethanolamin.

Lässt man das Reaktionsgemisch in der angegebenen Weise 14 Tage oder auch nur einige Tage stehen, so wird kein Additionsprodukt, sondern nur ein nicht destillierbarer harziger Rückstand erhalten. Nach nur 1tägigem Stehen erhält man jedoch in guter Ausbeute β-(β-Hydroxyaethyl)-aminobuttersäuremethylester.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 96° Ausbeute 9 g = 55.8% d.Th.

$C_7H_{15}NO_3$ (161.20)	Gef.	C	51.08%	H	9.33%	N 9.37%
	Ber.	C	52.1 %	H	9.38%	N 8.69%

β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und Propanolamin (1.3).

Nach 6tägigem Stehen werden 2 Fraktionen erhalten, von denen die erste den β-(γ-Hydroxypropyl)-aminobuttersäuremethylester darstellt.

1. Fraktion:
Farblose ölige Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 105-106° Ausbeute 12.9 g = 73.5% d.Th.

$C_8H_{17}NO_3$ (175.23) Gef. C 54.77% H 9.63% N 8.19%
Ber. C 54.8 % H 9.76% N 8.01%

2.Fraktion:
Gelbliches Öl
$Sdp._{0.01}$ = 123-125° Ausbeute 1.2 g = 8.36% d.Th.

Gef. C 57.57% H 9.16% N 10.16%

Bei der 2.Fraktion handelt es sich vermutlich um den zyklisierten Ester (siehe Formelbild 5, Seite 41).

$C_7H_{13}NO_2$ (143.19) Ber. C 58.7 % H 9.15% N 9.8 %

N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und 3-Amino-n-butanol-1.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 92° Ausbeute 11.9 g = 62.8% d.Th.

Der Siedepunkt dieses Produktes stimmt überein mit dem Siedepunkt des durch Hydrierung des N-(3-n-Butanol-1)-β-aminocrotonsäuremethylesters gewonnenen Produktes.

N-Methyl, N-(β-hydroxyaethyl)-β-aminobuttersäuremethylester aus Crotonsäuremethylester und Methylaminoaethanol.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 64-66° Ausbeute 7.2 g = 41% d.Th.

$C_8H_{17}NO_3$ (175.23) Gef. C 54.86% H 9.65% N 8.15%
Ber. C 54.8 % H 9.76% N 8.01%

N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester
aus Crotonsäuremethylester und 3-Methylamino-n-butanol-1.

Farbloses Öl von aminartigem Geruch.
$Sdp._{0.01}$ = 94-95° Ausbeute 5.8 g = 28.6% d.Th.

$C_{10}H_{21}NO_3$ (203.29)	Gef.	C	59.03%	H	10.29%	N	7.0 %
	Ber.	C	59.2 %	H	10.41%	N	6.91%

IV. Acylierung von β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern

N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester aus N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester und Benzoylchlorid. Zu einer Lösung von 2 g (0.01 Mol) N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester und 1 g (0.01 Mol) Triaethylamin in 20 ml absoluten Äthers wird eine Lösung von 1.4 g (0.01 Mol) Benzoylchlorid in 20 ml absoluten Äthers langsam unter Rühren zugetropft. Man lässt etwa eine Stunde stehen und schüttelt dann das Reaktionsgemisch zur Entfernung des gebildeten weissen Niederschlages von Triaethylamin-hydrochlorid 2mal mit eisgekühltem Wasser aus. Die organische Phase wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, anschliessend von dem Äther befreit und der verbleibende gelbe ölige Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Nach nur geringen Vorläufen erhält man bei einem Druck von 0.01 mm bei 162-164° ein gelbes Öl, das die "doppelt ringoffene Cocain-Base" darstellt.
Ausbeute 1.4 g = 45.6% d.Th.

$C_{17}H_{25}NO_4$ (307.39)	Gef.	C	67.02%	H	8.16%	N	5.00%
	Ber.	C	66.71%	H	8.20%	N	4.57%

N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester
aus N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester und Benzoylchlorid.

Zu einer Lösung von 1.9 g (0.01 Mol) N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester in 20 ml absoluten Äthers wird eine Lösung von 1.4 g (0.01 Mol) Benzoylchlorid in 20 ml absoluten Äthers unter Rühren langsam zugetropft und das Reaktionsgemisch 1 Stunde unter Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen schüttelt man 2mal mit gekühlter 4proz. Salzsäure aus und trennt die organischen Phasen ab. Die vereinigten salzsauren Lösungen

werden mit Äther überschichtet, unter Eiskühlung tropfenweise mit Natronlauge alkalisiert, sodann sättigt man die wässrige Phase mit Kaliumcarbonat und schüttelt noch 2mal mit Äther nach. Die vereinigten Ätherphasen werden mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und der Äther wird verjagt. Eine Probe des gewonnenen Rückstandes wurde der Craigverteilung unterworfen (siehe Abb. 2, S.44). Die erhaltene Kurve zeigte deutlich, dass in dem Ätherverdunstungsrückstand neben dem gewonnenen Produkt noch Ausgangsprodukt vorlag. Die Vakuumdestillation des Rückstandes lieferte bei einem Druck von 0.08 mm ein bei 142-144° siedendes gelbliches Öl, das die "doppelt ringoffene Norcocain-Base" darstellt.

Ausbeute 0.25 g = 8.5% d.Th.

$C_{16}H_{23}NO_4$ (293.37) Gef. C 64.81% H 8.00% N 5.00%
Ber. C 65.60% H 7.90% N 4.78%

Das destillierte Produkt wurde ebenfalls der Craigverteilung unterworfen (siehe Abb. 3 S.45).
Die erhaltene Kurve zeigte, dass durch die Destillation eine weitgehende Abtrennung des Ausgangsproduktes erzielt wurde.
Zur präparativen Reindarstellung wird wie oben angegeben verfahren. Das in einem 0.02 Mol-Ansatz nach der Ausschüttelung mit der verdünnten Salzsäure gewonnene Produkt (3 g) wurde in einer für präparative Zwecke geeigneten Craigbatterie verteilt. Der Inhalt der Elemente 4 mit 19 wurde unter Eiskühlung mit verdünnter Natronlauge versetzt, die Chloroformphase abgetrennt, mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet und anschliessend vom Chloroform befreit. Der verbleibende bräunliche Rückstand wog 1.8 g und wurde der Destillation unterworfen.

$Sdp._{0.01}$ = 144-145° Gef. C 66.05% H 8.07% N 4.80%

N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester
aus N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester-hydrochlorid und Benzoylchlorid.

1.9 g (0.01 Mol) N-(3-n-Butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester werden in 10 ml absoluten Äthers gelöst und tropfenweise bis zur Sättigung mit trockenem Chlorwasserstoff-gesättigtem Äther versetzt. Man befreit das Reaktionsgemisch in einer Vakuum-Abdampfapparatur von dem Äther und löst den verbleibenden Rückstand in 100 ml eines Gemisches aus gleichen

Teilen 1, 2, 4-Trichlorbenzol und Chloroform. Diese Lösung wird mit 1.4 g (0.01 Mol) Benzoylchlorid versetzt und 24 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Abkühlen entfernt man die organischen Lösungsmittel durch Destillation, nimmt den Rückstand unter Eiskühlung in verdünnter Natronlauge auf und extrahiert mit Äther. Das nach dem Verjagen des Äthers verbleibende gelbe Öl wurde der Craigverteilung unterworfen (Kurvenverlauf wie Abb. 3, S. 45). Der Kurvenverlauf bewies, dass die "doppelt ringoffene Norcocain-Base" vorlag. Durch Destillation des Öles konnte bei einem Siedepunkt von 144-148° (0.01 mm) das Produkt in einer Ausbeute von 0.7 g (= 19.2% d.Th.) gewonnen werden.

V. β-(Acyloxyalkyl)aminobuttersäureester durch Umsetzung von β-Monoalkylaminobuttersäureestern und Acyloxyalkylhalogeniden

N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester aus β-Methylaminobuttersäuremethylester und 3-Chlor-n-butanol-1-benzoesäureester.

6.4 g (0.03 Mol) 3-Chlor-n-butanol-1-benzoesäureester werden in 20 ml wasserfreien Dibutyläthers gelöst und mit 9.8 g (0.075 Mol) β-Methylaminobuttersäuremethylester 48 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten schüttelt man das Reaktionsgemisch mit 10 ml einer 20proz. Sodalösung, trennt die organische Phase ab und trocknet sie mit geglühtem Natriumsulfat. Bei der anschliessenden fraktionierten Vakuumdestillation erhält man im Bereich von 29-45° (10 mm) und 75-145° (10 mm) den Dibutyläther und einen Teil der Ausgangsprodukte, der verbleibende sehr geringe Rückstand wird in einer Mikroapparatur der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Dickflüssiges gelbes Öl
$Sdp._{0.01}$ = 180-185° (= Ölbadtemperatur)
Ausbeute 0.7 g = 7.6% d.Th.

$C_{17}H_{25}NO_4$ (307.39)	Gef.	C	68.71%	H	7.55%	N	5.1 %
	Ber.	C	66.7 %	H	8.2 %	N	4.57%

Nach demselben Verfahren wurden hergestellt:

N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester aus β-Methylaminobuttersäuremethylester und 3-Brom-n-butanol-1-benzoesäureester in absolutem Dibutyläther als Lösungsmittel.

Dickflüssiges gelbes Öl
$Sdp._{0.05}$ = 185-190° (= Ölbadtemperatur)
Ausbeute 0.9 g = 9.76% d.Th.

Gef. C 69.49% H 7.37% N 4.15%

N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-acetylester)-β-aminobuttersäuremethylester aus β-Methylaminobuttersäuremethylester und 3-Brom-n-butanol-1-acetylester in absolutem Dibutyläther als Lösungsmittel.

Gelbes Öl
$Sdp._{0.05}$ = 80-85°
Ausbeute 1.2 g = 16.3% d.Th.
$C_{12}H_{23}NO_4$ (245.32) Gef. C 58.96% H 9.16% N 5.5 %
Ber. C 58.95% H 9.44% N 5.71%

N-Methyl, N-(3-n-butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylester aus β-Methylaminobuttersäuremethylester und 3-Brom-n-butanol-1-benzoesäureester in absolutem Benzol als Lösungsmittel.
Der nach dem Kochen unter Rückfluss am Boden befindliche farblose Kristallbrei wird abgenutscht, in Methanol gelöst und durch Ätherzugabe zur Kristallisation gebracht.

Weisse Kristalle, Schmp. ca. 220° (subl.)
Ausbeute 0.4 g (= 0.01 Mol oder 1.11% d.Th.)
Methylammoniumbromid $CH_3NH_2 \cdot HBr$ (111.98)

Gef. C 10.78% H 5.51% N 12.71% Br 71.27%
Ber. C 10.75% H 5.42% N 12.5 % Br 71.4 %

Das Filtrat befreit man im Vakuum vom Benzol, nimmt den Rückstand in Äther auf und schüttelt ihn mit 20proz. Sodalösung. Die organische Phase wird nach dem Trocknen mit geglühtem Natriumsulfat vom Äther befreit und der Rückstand der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Gelbes Öl
$Sdp._1$ = 210-220°
Ausbeute 1.4 g = 15.2% d.Th.

N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester aus 3-Chlor-n-butanol-1 und β-Methylaminobuttersäuremethylester bei einem Mol-Verhältnis 2:1 in wasserfreiem Dibutyläther als Lösungsmittel. Bei der Vakuumdestillation wird in dem Bereich von 80-90° (0.05 mm) ein Produkt mit folgendem Analysenergebnis erhalten:

Gef. C 56.91% H 9.36% N 5.54%

Das gesuchte Produkt $C_{10}H_{21}NO_3$ (203.29):

Ber. C 59.2 % H 10.4 % N 6.89%

Das gefundene Analysenergebnis deutet auf die Bildung des N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäure-3-chlor-n-butylesters hin:

$C_{13}H_{26}NO_3Cl$ (279.83)

Ber. C 55.95% H 9.38% N 5.02%

VI. Herstellung von Acyloxyalkylhalogeniden

3-Brom-n-butanol-1-acetylester aus Butandiol(1.3) und Acetylbromid

Zu 45 g (0.5 Mol) Butandiol (1.3) und 11 g getrocknetem Calciumchlorid werden unter Rühren 68 g (0.55 Mol) Acetylbromid zugetropft, wobei man die Temperatur unter 40° hält. Nach weiterem 2stündigem Rühren bei einer Temperatur von 50-60° wird das Reaktionsgemisch nach Abkühlen auf Eis gegossen, 3mal mit gesättigter Natriumchloridlösung, das 3.Mal unter Zusatz von Sodalösung, geschüttelt, das Produkt mit Calciumchlorid getrocknet und der Destillation unterworfen.

Farbloses Öl
$Sdp._{11}$ = 71-73°
Ausbeute 61 g = 62.5% d.Th.

$C_6H_{11}O_2Br$ (195.07) Gef. C 35.92% H 5.38%
Ber. C 36.95% H 5.67%

3-Brom-n-butanol-1. Durch mehrstündiges Kochen des 3-Brom-n-butanol-1-acetylester mit salzsaurem Methanol erhält man in 80proz. Ausbeute 3-Brom-n-butanol-1, $Sdp._{10}$ = 70°.

3-Chlor-n-butanol-1-benzoesäureester aus Butandiol (1.3) und Benzoylchlorid.

Zu 45 g (0.5 Mol) Butandiol(1.3) und 11 g getrocknetem Calciumchlorid werden unter Rühren 77.5 g (0.55 Mol) Benzoylchlorid zugetropft. Man hält dabei die Temperatur unter 40°. Nach weiterem 2stündigem Rühren bei einer Temperatur von 50-60° wird das Reaktionsgemisch nach Abkühlen auf Eis gegossen und 2mal mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Anschliessend nimmt man das Produkt in Äther auf und schüttelt die Lösung zur Entfernung der Benzoesäure 3mal mit Sodalösung aus (erst nach der 3.Ausschüttelung bleibt die Sodalösung alkalisch). Die ätherische Lösung wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, der Äther verjagt und der verbleibende Rückstand der Destillation unterworfen.

Farbloses Öl
$Sdp._{12}$ = 148-150°
Ausbeute 44.5 g = 42.1% d.Th.

$C_{11}H_{13}O_2Cl$ (211.70)	Gef.	C 62.35%	H 6.04%	Cl 16.46%
	Ber.	C 62.5 %	H 6.21%	Cl 16.32%

Der verbleibende Rückstand wird der Hochvakuumdestillation unterworfen.

Dickflüssiges Öl
$Sdp._{0.15}$ = 200-205°
Ausbeute 3.2 g

Das Analysenergebnis bewies das Vorliegen des Butandioldibenzoesäureesters:

$C_{18}H_{18}O_4$ (298.34)	Gef.	C 72.65%	H 6.03%
	Ber.	C 72.5 %	H 6.06%

Nach demselben Verfahren wurde hergestellt:

3-Brom-n-butanol-1-benzoesäureester aus Butandiol(1.3) und Benzoylbromid.

Farbloses Öl
$Sdp._{10}$ = 160-162°
Ausbeute 58 g = 45.1% d.Th.

$C_{11}H_{13}O_2Br$ (257.14)	Gef.	C 51.63%	H 5.13%	Br 30.96%
	Ber.	C 51.5 %	H 5.10%	Br 31.05%

VII. Herstellung von Aminoalkoholen durch Reduktion mit Lithium-Aluminiumhydrid

3-Amino-n-butanol-1 durch Reduktion von Acetessigesteroxim mit Lithium-Aluminiumhydrid.

Das Acetessigesteroxim erhält man nach der von R.SCHIFF (67) angegebenen Vorschrift aus Acetessigester, Anilin und einer konzentrierten Hydroxylaminhydrochloridlösung. Der bei einem 0.4-Molansatz gewonnene aetherische Auszug wird mit geglühtem Natriumsulfat getrocknet, mit absolutem Äther auf 500 ml ergänzt und sodann langsam unter Rühren einer Suspension von 28.5 g (0.75 Mol = 1.5facher Überschuss) Lithiumaluminiumhydrid in 900 ml absoluten Äthers zugetropft. Man erhält das Reaktionsgemisch noch 5 Stunden bei gelindem Sieden, lässt erkalten und dann langsam 60 ml Wasser zutropfen. Darauf wird der Äther auf einer Nutsche abgesaugt, der Filterrückstand noch 2mal mit Äther aufgeschlämmt, zum Sieden erhitzt und wieder abgesaugt. Die vereinigten Filtrate befreit man vom Äther und unterwirft den verbleibenden Rückstand der Vakuumdestillation. Das Produkt zeigt die in der Literatur angegebenen Eigenschaften.

Dünnflüssiges, scharf aminartig riechendes Öl.
$Sdp._{11}$ = 63-65°
Ausbeute 13.5 g = 37.8% d.Th.

3-Methylamino-n-butanol-1 durch Reduktion von β-Methylaminobuttersäuremethylester mit Lithium-Aluminiumhydrid.

26.2 g (0.2 Mol) β-Methylaminobuttersäuremethylester werden in 400 ml absoluten Äthers gelöst und zu einer Suspension von 19 g (0.5 Mol = 5facher Überschuss) Lithium-Aluminiumhydrid in 800 ml absoluten Äthers zugetropft. Weiter verfährt man wie bei 3-Amino-n-butanol-1 angegeben.

Viskose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{13}$ = 77-79°
Ausbeute 17.2 g = 83.2% d.Th.

$C_5H_{13}NO$ (103.17)	Gef.	C	57.68%	H	12.49%	N	13.92%
	Ber.	C	58.10%	H	12.70%	N	13.57%

Methyl-di-(γ-hydroxy-sek.-butyl)-amin durch Reduktion von N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester mit Lithium-Aluminiumhydrid.

2 g (0.01 Mol) N-Methyl, N-(3-n-butanol-1)-β-aminobuttersäuremethylester werden in 20 ml absoluten Äthers gelöst und zu einer Suspension von 1.9 g (0.05 Mol = 10facher Überschuss) Lithium-Aluminiumhydrid in 75 ml absoluten Äthers zugetropft. Weiter verfährt man wie bei 3-Amino-n-butanol-1 angegeben.

Farblose viskose Flüssigkeit
$Sdp._{0.02}$ = 84-86°
Ausbeute 0.8 g = 45.6% d.Th.

$C_9H_{21}NO_2$ (175.27)	Gef.	C	63.3%	H	11.79%	N	7.41%
	Ber.	C	61.8%	H	12.01%	N	7.99%

tert.-Butyl-sek.-γ-hydroxybutyl-amin durch Reduktion von β-tert.-Butyl-aminobuttersäuremethylester mit Lithium-Aluminiumhydrid.

17.3 g (0.1 Mol) β-tert.-Butylaminobuttersäuremethylester werden in 150 ml absoluten Äthers gelöst und zu einer Suspension von 9.5 g (0.25 Mol = 5facher Überschuss) Lithium-Aluminiumhydrid in 300 ml absoluten Äthers zugetropft. Weiter verfährt man wie bei 3-Amino-n-butanol-1 angegeben.

Farblose Flüssigkeit von aminartigem Geruch.
$Sdp._{12}$ = 86-87°
Ausbeute 12.55 g = 86.3% d.Th.

$C_8H_{19}NO$ (145.25)	Gef.	C	66.65%	H	13.01%	N	9.35%
	Ber.	C	66.20%	H	13.16%	N	9.65%

E. Pharmakologischer Bericht über die Substanzen I - V

Vorbemerkungen:

Substanz-I-Hydrochlorid
Mol.Gew. 307 (Base)
2.5proz. Lösung; steril; pH 5-6

Substanz-II-Hydrochlorid
Mol.Gew. 293 (Base)
2.5proz. Lösung; steril; pH 5-6

Substanz-III-Hydrochlorid
Mol.Gew. 203 (Base)
2.5proz. Lösung; steril; pH 6

Substanz-IV-Hydrochlorid
Mol.Gew. 173 (Base)
2.5proz. Lösung; steril; pH 6

Substanz-V-Hydrochlorid
Mol.Gew. 145 (Base)
2.5proz. Lösung; steril; pH 4.5

Die Substanzen I - V wurden auf folgende Wirkungen geprüft:

1. Lokalanaesthetische Wirkung
   a) Oberflächenanaesthesie
   b) Leitungsanaesthesie
2. Wirkung auf den Blutdruck
3. Einfluss auf das vegetative Nervensystem
   a) Wirkung auf die Pupille
   b) Einfluss auf die pressorische Wirkung von Adrenalin
   c) Einfluss auf die depressorische Wirkung von Acetylcholin
   d) Einfluss auf die Nickhautreaktion
4. Untersuchung auf Allgemeinwirkung und Toxicität.

Die Prüfung auf Oberflächenanaesthesie wurde an der Hornhaut des Kaninchens nach der Methode von REGNIER durchgeführt.

Ergebnisse:

Substanz-I-Hydrochlorid
0.5proz. Lösung: Keine Wirkung
1.0proz. Lösung: Totale Anaesthesie von 3-4 Minuten Dauer
2.5proz. Lösung: Totale Anaesthesie von ca. 5 Minuten Dauer
Keine der drei Konzentrationen machte örtliche Reizerscheinungen.

Substanz-II-Hydrochlorid
2.5proz. Lösung: Totale Anaesthesie von 2-10 Minuten Dauer
Keine örtlichen Reizerscheinungen.

Substanz-III-Hydrochlorid
Substanz-IV-Hydrochlorid
Substanz-V-Hydrochlorid
2.5proz. Lösung: Keine oberflächenanaesthetische Wirkung
Keine örtlichen Reizerscheinungen.

Die Prüfung auf Leitungsanaesthesie erfolgte am Nerv-Muskel-Präparat des Frosches in üblicher Weise. Der Einfluss der Substanzen auf die Nervenleitung wurde durch elektrische Nervenreizung festgestellt.

Ergebnisse:

Substanz-I-Hydrochlorid
1.0proz. Lösung: Geringe Leitungsanaesthesie
2.5proz. Lösung: Totale Leitungsanaesthesie nach ca. 15 Minuten

Substanz-II-Hydrochlorid
1.0proz. Lösung: Totale Leitungsanaesthesie nach ca. 30 Minuten
2.5proz. Lösung: Totale Leitungsanaesthesie nach 10 Minuten

Substanz-III-Hydrochlorid
Substanz-IV-Hydrochlorid
Substanz-V-Hydrochlorid
2.5proz. Lösung: Keine Leitungsanaesthesie.

Die Untersuchung auf Blutdruckwirksamkeit erfolgte an der Katze in Urethan-Chloralose-Narkose (300 mg Urethan + 40 mg Chloralose pro kg intraperitoneal). Blutige Registrirung des Blutdruckes in der Arteria carotis mit Quecksilbermanometer. Die Versuchssubstanzen wurden intravenös zugeführt.

Ergebnisse:

Substanz-I-Hydrochlorid

10 mg/kg i.v.: Kurze Blutdrucksenkung von etwa 45 mm Hg. Rasche Rückkehr des Blutdruckes zur Ausgangslage (80 mm Hg).

50 mg/kg i.v.: Steile Blutdrucksenkung von etwa 120 mm Hg; Rückkehr zur Ausgangslage (110 mm Hg) nach etwa 10 Minuten.

Substanz-II-Hydrochlorid

10 mg/kg i.v.: Blutdrucksenkung von etwa 30 mm Hg; schnelle Rückkehr des Blutdruckes zur Ausgangslage (140 mm Hg).

50 mg/kg i.v.: Starke Blutdrucksenkung von etwa 80 mm Hg. Die Ausgangslage (140 mm Hg) wird nach etwa 55 Minuten wieder erreicht.

Substanz-III-Hydrochlorid

25 mg/kg i.v.: Langsame Blutdrucksenkung von 25-30 mm Hg.

50 mg/kg i.v.: Blutdrucksenkung von 50 mm Hg. Rückkehr zur Ausgangslage (85 mm Hg) nach etwa 10 Minuten.

Substanz-IV-Hydrochlorid

25 mg/kg i.v.: Blutdrucksenkung von 20-80 mm Hg. Rasche Rückkehr des Blutdruckes zur Ausgangslage (120 mm Hg) und höher.

50 mg/kg i.v.: Anhaltende Blutdrucksteigerung von max. 50 mm Hg.

Substanz-V-Hydrochlorid

10 mg/kg i.v.: Keine Wirkung.

50 mg/kg i.v.: Nach kurzer Senkung protrahierte Blutdrucksteigerung von etwa 30 mm Hg.

Die Substanzen I, II, III und V wirken einheitlich dosisabhängig blutdrucksenkend, wahrscheinlich durch Erweiterung peripherer Gefässgebiete. Die Substanz IV fällt bei höherer Dosierung (50 mg/kg) aus dem Rahmen. Eine Erklärung kann dafür vorläufig nicht gegeben werden.

Der Einfluss auf das vegetative Nervensystem wurde an der Pupille des Kaninchenauges, an der pressorischen Wirkung von Adrenalin und der depressorischen Wirkung von Acetylcholin bei der narkotisierten Katze und mittels der Nickhautreaktion des Katzenauges geprüft.

Ergebnisse:

An der Kaninchenpupille wirkte die Instillation der 2.5proz. Lösung von Substanz I - V weder erweiternd noch verengend auf die Pupille.
Die pressorische (blutdrucksteigernde) Wirkung kleiner intravenöser Adrenalingaben (1-10 Gamma/kg) wurde durch intravenöse Dosen von 10 und 50 mg/kg Substanz I und von 50 mg/kg Substanz II und III weder abgeschwächt noch verstärkt.
Dagegen zeigten 25 und 50 mg/kg Substanz IV und V bei intravenöser Injektion eine signifikante Verstärkung der blutdrucksteigernden Adrenalinwirkung.
Die depressorische (blutdrucksenkende)-Wirkung von Acetylcholin (0.1 bis 10 Gamma/kg intravenös) wurde durch intravenöse Gaben (10, 25, 50 mg/kg) von Substanz I-V weder abgeschwächt oder aufgehoben noch verstärkt.
Unter bestimmten Versuchsbedingungen wird die Retraktion der Nickhaut der narkotisierten Katze nach elektrischer Reizung sympathischer Nerven oder nach intravenöser Injektion von Adrenalin durch Sympathicomimetica verstärkt und durch Sympathicolytica abgeschwächt oder aufgehoben.
Keine der Substanzen I - V hatte in Konzentrationen von 10-50 mg/kg einen Einfluss auf die Nickhautreaktion. Aus den Versuchen kann mit Sicherheit geschlossen werden, dass die Substanzen I - V keine sympathicolytische, keine parasympathicomimetische und keine parasympathicolytische Wirkung besitzen. Den Substanzen IV und V kommt eine leichte sympathicomimetische (adrenalinverstärkende) Wirkung zu. Die Substanzen I - III dagegen wirken nicht sympathicomimetisch.

In orientierenden Versuchen wurde das allgemeine Wirkungsbild studiert und die Toxizität näherungsweise geprüft. Nach subcutaner Injektion von 600 mg/kg lösten die Substanzen I - V bei weissen Mäusen keine besonderen Allgemeinwirkungen aus. Die Versuchstiere waren eine Zeitlang etwas benommen und weniger lebhaft als im Normalzustand.
Die Verträglichkeit von 600 mg/kg bei subcutaner Injektion weist auf eine relativ geringe Toxizität der Substanzen I - V hin.

F. Zusammenfassung

Die lokalanaesthetischen und sympathicomimetischen Wirkungsunterschiede der stereoisomeren Cocaine werden auf die verschiedene räumliche Lagerung ihrer funktionellen Gruppen zurückgeführt und können mit unterschiedlichen Wechselbeziehungen dieser funktionellen Gruppen zu einer Rezeptoroberfläche erklärt werden. Für acyclische, doppelt ringoffene Verbindungen wird eine ungehemmte Kontaktaufnahme der funktionellen Gruppen zu einer Rezeptoroberfläche angenommen. Die für diese Untersuchungen hergestellten "doppelt ringoffenen Cocaine" sind in Position 2-3 und 6-7 des Ecgoningerüstes geöffnet und entsprechen in ihrem chemischen Bau β-Aminobuttersäure-Derivaten. In der vorliegenden Arbeit wurden Verfahren für die Herstellung derartiger Verbindungen entwickelt. Als besonders geeignet erwiesen sich zwei Wege, die zu den in beiden Fällen gemeinsamen Zwischenprodukten β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern führen, die dann durch Acylierung in "doppelt ringoffenes Cocain oder Norcocain" übergeführt werden. In einem Fall gelang die Synthese durch die erstmals durchgeführte Anlagerung von Aminoalkoholen an Acetessigester und anschliessende Hydrierung der dabei entstandenen β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonester. In einem Schritt gelangt man zu den β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureestern durch Anlagerung der Aminoalkohole an Crotonsäureester. Als wenig geeignet für die Herstellung des "doppelt ringoffenen Cocains" erwies sich die Umsetzung von β-Methylaminobuttersäuremethylester mit Acyloxyalkylhalogeniden.

Die Hydrochloride des N-(3-n-Butanol-1-benzoesäureester)-β-aminobuttersäuremethylesters sowie dessen N-Methyl-Derivates zeigen gute, dem Cocain vergleichbare oberflächen- und leitungsanaesthetische Eigenschaften. Sie bewirken keine örtlichen Reizerscheinungen. Beachtlich ist die gute Verträglichkeit dieser Stoffe bei subcutaner Injektion. Die dem natürlichen Cocain eigene sympathicomimetische Wirkung fehlt diesen Verbindungen. Sie wirken daher nicht blutdruckerhöhend und nicht pupillenerweiternd. Wie beim Cocain so bedingt auch bei den β-(Acyloxyalkyl)-aminobuttersäureestern das Fehlen der Benzoxygruppierung den Verlust der lokalanaesthetischen Eigenschaften. Die entbenzoylierten β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester zeigen ebenfalls keine sympathicomimetische Wirkung. Wird jedoch am Stickstoff der Hydroxybutylrest durch einen tert.-Butyl-

rest ersetzt, so kommt man zu einer Verbindung, die wie das Cocain einen sympathicomimetischen Effekt aufweist. Dieser Effekt geht auch nicht verloren, wenn die Carbonestergruppierung in diesem β-tert.-Butylaminobuttersäureester mit Lithium-Aluminiumhydrid zur Alkoholgruppe reduziert wird. Dieses Reduktionsverfahren ist besonders gut für die Herstellung kompliziert gebauter Aminoalkohole geeignet. Es wurde auch zur Gewinnung der für die Herstellung der β-(Hydroxyalkyl)-aminocrotonsäureester bzw. der β-(Hydroxyalkyl)-aminobuttersäureester benötigten Aminoalkohole verwendet.

G. Literaturverzeichnis

1) ADAMSON, D.W., J.chem.Soc. (London) 180, 885 (1950)

2) ADAMSON, D.W., Brit.Pat. 702269 (1954), C.A. 49, 4026 g (1955)

3) AUWERS, K.v., Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 1072 (1930)

4) BODENDORF, K., KRÜGER, K.J. u. ZERNICK, F., Liebigs Ann. Chem. 562, 1 (1949)

5) BÜCHI, J. u. PERLIA, X., Arzneimittel-Forsch. 10, 1 (1960)

6) CLINTON, R.O. u. Mitarb., J.Amer.chem.Soc. 71, 3366 (1949), ref. in Houben-Weyl, 4.Aufl., Stuttgart 1957, Bd. 11/1, 30

7) DECOMBE, J., Ann.Chimie 18, 81-187 (1932), ref.C. 1933, I, 759

8) EINHORN, A., DRP. 179627 (1906); Liebigs Ann.Chem. 371, 131 (1910)

9) EINHORN, A. u. KLEIN, O., Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 3335 (1888)

10) EINHORN, A. u. MARQUARDT, A., Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 468 (1890); 23, 979 (1890).

11) EINHORN, A. u. WILLSTÄTTER, R., Ber.dtsch.chem.Ges. 27, 1523 (1894)

13) FARBENFABRIKEN BAYER, DRP. 247144, Frdl. 10, 1016 (1912)

14) FINDLAY, St.P., J.Amer.chem.Soc. 75, 4624 (1953)

15) FINDLAY, St.P., J.Amer.chem.Soc. 76, 2855 (1954)

16) FINDLAY, St.P., J.org.Chemistry 21, 711 (1956)

17) FINDLAY, St.P., J.org.Chemistry 24, 1540 (1959)

18) FISCHER, E., Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 1604 (1883)

19) FODOR, G., Nature (London) 170, 278 (1952)

20) FODOR, G. u. KOVACS, Ö., J.chem.Soc. (London) 1953, 724

21) FODOR, G., KOVACS, Ö. u. WEISZ, J., Nature (London) 174, 132 (1954)

22) FODOR, G., KOVACS, Ö. u. WEISZ, J., Helv.chim.Acta 37, 892 (1954)

23) FODOR, G. u. NADOR, K., Nature (London) 169, 462 (1952)

24) FODOR, G. u. NADOR, K., J.chem.Soc. (London) 1953, 721

24a) FODOR, G. in MANSKE-HOLMES, The Alcaloids, New York 1960, Bd. 6, 145

25) FOURNEAU, E., C.R.hebd.Seances Acad.Sci. 134, 775, ref. C.1902, I, 1092; C. 1904, I, 1195.

26) GATTERMANN-WIELAND, Praxis des organ.Chemikers, 38.Aufl., Berlin 1958, S. 330.

27) GEISTLICH, Ed., SÖHNE, A.G.f.chem.Industrie, Luzern, Engl.Pat. 754924 (1954), ref. C. 1958, 5161

28) GOTTLIEB, R., Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Pathol.Pharmakol. 97, 113 (1923)

29) GOTTLIEB, R., Hoppe-Seyler's Z.physiol.Chem. 130, 374 (1923)

30) GOTTLIEB, R., Münchner Med.Wochenschr. 71, 850 (1924)

31) GROB, C.A. u. CAMENISCH, K., Helv.chim.Acta 36, 49 (1953)

32) HAZARD, R., Tropanol et Pseudotropanol, Paris 1939, zit. nach HEUSNER, A., (34).

33) HESSE, O., Ber.dtsch.chem.Ges. 22, 665 (1889)

34) HEUSNER, A., Arzneimittel-Forsch. 6, 105 (1956)

34a) HEYSE, M., DRP. 524435, ref. C. 1931, II. 766.

35) HILTMANN, R., WOLLWEBER, H., WIRTH, W. u. GÖSSWALD, R., Angew.Chem. 72, 1001 (1960).

36) HOLMES, H.L. in MANSKE-HOLMES, The Alcaloids, New York 1950, Bd. 1, 320

37) HÜCKEL, W., Dtsch.Apoth.Ztg. 95, 302 (1955)

38) KLAGES, F., Lehrb.d.organ.Chem., Berlin 1958, Bd. 3, 531

39) KNOEVENAGEL, E., Ber.dtsch.chem.Ges. 32, 420 (1899)

40) KOHLRAUSCH, K.W.F. u. PONGRATZ, A., Ber.dtsch.chem.Ges. 67, 982 (1934); Mh.Chem. 70, 226 (1937).

41) KRABBE, W., SEHER, A. u. POLZIN, E., Ber.dtsch.chem.Ges. 74, 1895 (1941)

42) KUCKERT, O., Berdtsch.chem.Ges. 18, 618 (1885)

43) LAUER, W.M. u. LONES, G.W., J.Amer.chem.Soc. 59, 232 (1937)

44) LIEBERMANN, C., Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 2342 (1888)

45) LIEBERMANN, C. u. GIESEL, F., Ber.dtsch.chem.Ges. 21, 3196 (1888)

46) LIEBERMANN, C. u. GIESEL, F., Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 508 (1890)

47) LIEBERMANN, C. u. GIESEL, F., Ber.dtsch.chem.Ges. 23, 926 (1890)

48) LÖFGREN, N. u. LUNDQVIST, B., zit.nach BÜCHI, J., (5)

49) LOSSEN, W., Liebigs Ann.Chem. 133, 351 (1865)

50) MANNICH, C., Arch.Pharmaz. 272, 323 (1934)

51) MANNICH, C. u. HORKHEIMER, Ph., Arch.Pharmaz. 264, 167 (1926)

51a) MARIAN, J., Biochem. Z. 150, 283 (1924)

52) MERCK, W., Ber.dtsch.chem.Ges. 18, 2952 (1885)

53) MERLING, G., Ber.dtsch.pharmaz.Ges. 6, 173 (1896); C.1896, I, 1131

54) MORELL, S.A., U.S.Pat. 2424184 (1947), C.A. 41, 7411e (1947)

55) MORSCH, K., Mh.Chem. 60, 50 (1932)

56) NASAROW, I.N. u. KRUGLIKOWA, R.I., C.A. 51, 15521i (1957)

57) NASAROW, I.N. u. KASARJAN, L.S., C. 1959, 3779

58) NICKON, A. u. FIESER, L.F., J.Amer.chem.Soc. 74, 5556 (1952)

59) OBRIST, W., Diss.E.T.H. Zürich, 1926

60) PHILIPPI, E. u. GALTER, E., Mh.Chem. 51, 261 (1929)

61) POULSSON, E., in A.Hefter's Handbuch der exper.Pharmakolog., Berlin 1920, Bd. 2/1, 131

62) POULSSON, E., (61), S. 156

63) POULSSON, E., (61), S. 157

64) REICHSTEIN, Th., Diss. E.T.H. Zürich, 1924

65) RUSCHIG, H., STEIN, L., AUMÜLLER, W. u. OTT, H., DBP. 967642 (Farbwerke Hoechst, 1954); C.158, 9573.

66) SCHEIBLER, H. u. MAGASANIK, J., Ber.dtsch.chem.Ges. 48, 1813 (1915)

67) SCHIFF, R., Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 2731 (1895)

68) SEHER, A., Arch.Pharmaz. 284, 371 (1951)

69) SKITTA, A. u. WULFF, C., Liebigs Ann.Chem. 453, 190 (1927)

70) STOLL, A. u. JUCKER, E., Angew.Chem. 66, 376 (1954)

71) TAKAGI, K., KASUYA, Y. u. HATTORI, K., J.Pharmac.Soc.Japan. 72, 1592 (1952), ref. C.A. 46, 2752c (1952)

72) TREIBS, W. u. REINHECKEL, H., Chem.Ber. 89, 58 (1956)

73) VINCI, G., Virchows Archiv 145, 78 (1896)

74) WICK, H., zit. nach HEUSNER, A., (34)

75) WILLSTÄTTER, R., Berdtsch.chem.Ges. 29, 2216 (1896)

76) WILLSTÄTTER, R. u. BODE, A., Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 519 (1901)

77) WILLSTÄTTER, R. u. BODE, A., Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 1457 (1901)

78) WILLSTÄTTER, R. u. BODE, A., Liebigs Ann.Chem. 326, 42 (1903)

79) WILLSTÄTTER, R. u. BOMMER, M., Liebigs Ann.Chem. 422, 15 (1921)

80) WILLSTÄTTER, R., WOLFES, O. u. MÄDER, H., Liebigs Ann.Chem. 434, 111 (1923).

81) WÖHLER, F., Liebigs Ann.Chem. 121, 372 (1862)

82) WOLFES, O. u. MÄDER, H., DRP. 389359 (E.Merck, Darmstadt, 1923); Frdl. 14, 1297 (1923)

83) ZEILE, K. u. SCHULZ, W., Chem.Ber. 89, 678 (1956).

Lebenslauf

Am 22. Oktober 1934 wurde ich als Sohn des Apothekers Dr. Hermann Vogel und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schmidt, in München geboren. Der Besuch der Volksschule erfolgte von 1941 bis 1945 in München und - durch die Kriegsereignisse bedingt - in Steingaden/Obby. und Pfronten (Allgäu). 1945 trat ich in das Humanistische Gymnasium in Kempten ein und wechselte 1949 in das Ludwigsgymnasium in München über, an dem ich im Juni 1953 die Reifeprüfung bestand.

Wie mein Vater, Grossvater, Urgrossvater und dessen Vater ergriff ich den Apothekerberuf. Meine zweijährige Praktikantenzeit in der Winthir-Apotheke in München wurde im September 1955 mit dem Pharmazeutischen Vorexamen abgeschlossen. Im Wintersemester 1955/56 begann ich mit dem Studium der Pharmazie an der Ludwig-Maximilians-Universität München, an der ich im November 1958 das Pharmazeutische Staatsexamen ablegte.

Seit März 1959 bin ich mit der Ausführung vorliegender Dissertation unter Leitung von Herrn Privatdozenten Dr.H.Schönenberger am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie beschäftigt gewesen.